

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-522845

(P2001-522845A)

(43)公表日 平成13年11月20日 (2001.11.20)

(51) Int.Cl.  
C 07 D 401/06  
A 61 K 31/4178  
31/454  
A 61 P 1/00  
3/04

識別記号

F I  
C 07 D 401/06  
A 61 K 31/4178  
31/454  
A 61 P 1/00  
3/04

テマコード (参考)  
4 C 0 6 3  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 84 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2000-520435(P2000-520435)  
(86) (22)出願日 平成10年11月5日(1998.11.5)  
(85)翻訳文提出日 平成12年5月8日(2000.5.8)  
(86)国際出願番号 PCT/US98/23224  
(87)国際公開番号 WO99/24421  
(87)国際公開日 平成11年5月20日(1999.5.20)  
(31)優先権主張番号 08/965,754  
(32)優先日 平成9年11月7日(1997.11.7)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 シェーリング コーポレイション  
Scherling Corporation  
アメリカ合衆国 ニュージャージー  
07033-0530, ケニルワース, ギャロ  
ッピング ヒル ロード 2000  
(72)発明者 バッカロ, ウェイン ディー.  
アメリカ合衆国 ベンシルバニア, ヤー  
ドリー, ウエストオーバー ロード  
1706  
(74)代理人 弁理士 山本 秀策

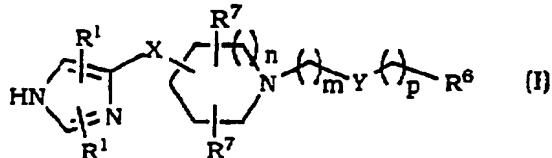
最終頁に統く

(54)【発明の名称】 1個の窒素原子を含有する5、6、または7員複素環式環で置換されたイミダゾイルアルキル

## (57)【要約】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能なその塩もしくはその溶媒和物が開示される。また、薬学的に受容可能なキャリアおよび有効量の式(I)の化合物を含有する薬学的組成物が開示される。さらに、アレルギー(例えば喘息)、炎症、低血圧、上昇した眼内圧(例えば、緑内障)すなわち眼内圧を下げる方法、睡眠障害、胃腸管の運動性亢進および運動性低下の状態ならびに酸の分泌、中枢神経系の運動性低下および機能亢進(例えば、不適およびうつ病)および他のCNS障害(例えば、アルツハイマー病、精神分裂病、肥満および片頭痛)を処置する方法が開示され、該方法は有効量の式(I)の化合物を、このような処置が必要な患者に投与する工程を包含する。また、上気道アレルギー性反応を処置するための方法もまた開示され該方法は、式(I)の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物を、ヒスタミンH<sub>1</sub>レセプターアンタゴニストと組み合わせて、または混合して投与する工程を包含する。

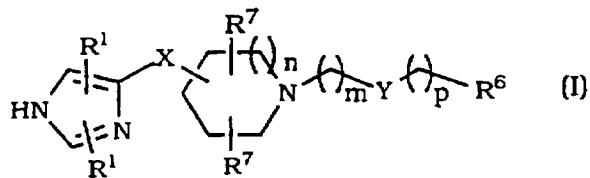
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式：

【化1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、ここで：

Xが1～7個の炭素原子を有する直鎖アルキル基または2～4個の炭素原子を伴うアルケンもしくはアルキン基であって；ここで、該アルキル基またはアルケン基は必要に応じて2個までのR<sup>7</sup>基で置換される；

nは0、1または2であり；

mは0～4であり；

pは0～4であり；

mは0～4である場合、Yは、-SO<sub>2</sub>-；-CS-；-CO-；-CONR<sup>5</sup>-；-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>O-（Wは1～4である）；-COO-；-CON(OR<sup>5</sup>)-；-C(NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-；-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-または-CSNR<sup>2</sup>-を表す；

mが2～4である場合、Yは、mが0～4である場合の上のすべての基を表し、さらに、Yは-CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>-；-O-；-NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CO-；-NR<sup>5</sup>-；-OCONR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CSNR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CS-または-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-；-NR<sup>5</sup>C(O)O-；または-CSNR<sup>2</sup>-を表す；

各R<sup>5</sup>は、独立して、水素、アルキルまたはベンジルを表し；R<sup>6</sup>は、以下から選択される：

(1) アリール、

(2) ヘテロアリール、

(3) 3～7員複素環式基、

(4) アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>10</sup>またはN

$R^{10}R^{11}$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する置換アリールであり、ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、H、アルキルまたはトリハロメチルから独立して選択される、

(5) アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>10</sup> または NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> から独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基を有する置換ヘテロアリール、ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、上で定義されたとおりである；または

(6) アルキルトリハロメチルまたは NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する置換複素環であって、ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、上で定義されたとおりであり、該置換基は該環内の置換基の総数が 1 ~ 3 であるように該環内の炭素原子と結合されており；およびここで、該複素環式環は、置換可能な窒素原子を含有し、該窒素原子は必要に応じて低級アルキルで置換されており；

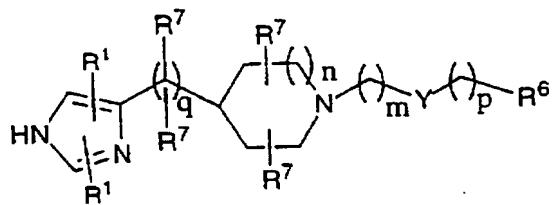
Y が -SO<sub>2</sub>- である場合、 $R^6$  は、上の基に加えて、また、1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキルまたは基 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> を表し、ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、上で定義されたとおりである；

各  $R^1$  は、独立して、水素、アルキル、またはトリハロメチルから選択される；

各  $R^7$  は、独立して、水素、アルキル、トリハロメチル、フェニル、またはベンジルから選択され、ここで、該フェニルおよびベンジルは、アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>10</sup> または NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換され、ここで  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、上で定義されたとおりである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】 以下の式：

【化 2】



を有する、請求項1に記載される化合物であって、ここで：

qは1～7であり；

mは0～4であり；

nは0または1であり；

pは0～4であり；

mが0～4の場合、Yは、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(NH)NH-$ 、または $-CO(CH_2)_wO-$ から選択され；ならびに、

mが2から4である場合、Yは、mが0～4である場合の上の全ての基を表し、さらに、Yは、 $-NHCONH-$ 、 $-O-$ または $-NHCO(NH)NH-$ を表し；ならびに

w、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>は、上に定義したとおりである、化合物。

【請求項3】 qが1～4であり、mが0～3であり；pが0、1または2であり；Yが $-CONH-$ 、 $-SO_2-$ または $-CO-$ であり；R<sup>6</sup>がフェニルまたは置換フェニルであり；各R<sup>1</sup>はHまたはアルキルから独立して選択され；そして各R<sup>7</sup>がHまたはアルキルから独立して選択される、請求項2に記載される化合物。

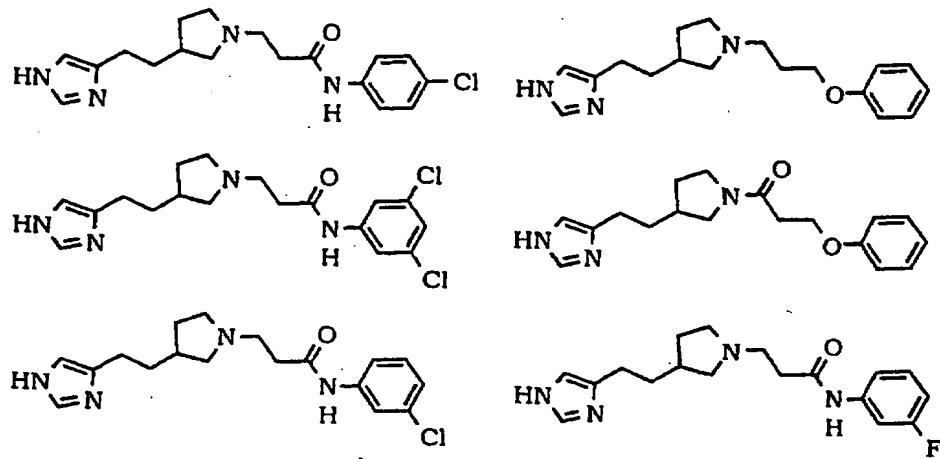
【請求項4】 (1) nが0であり；(2) Yが $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり；(3) R<sup>6</sup>が(a)一置換されたフェニル（ここで、該置換基は3一位または4一位にあり、そして該置換基はフッ素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択される）、あるいは(b)二置換されたフェニル（ここで該置換基は3、5一位にあり、そして該置換基は同一であり、そしてフッ素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択される）；ならびに

(4) R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>がHである、請求項3に記載の化合物。

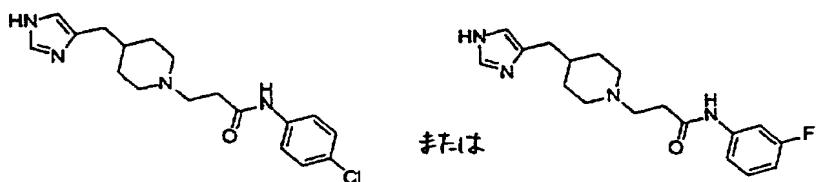
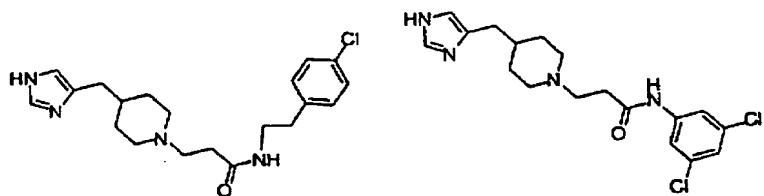
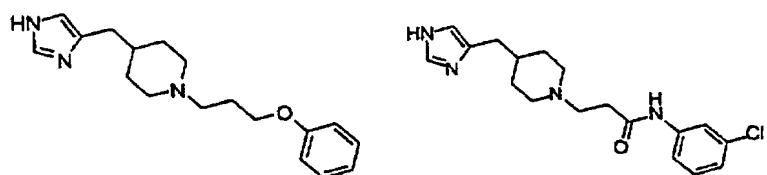
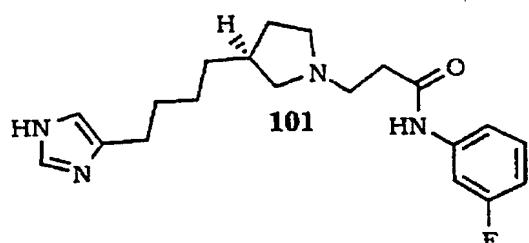
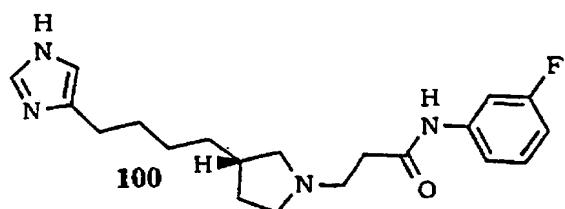
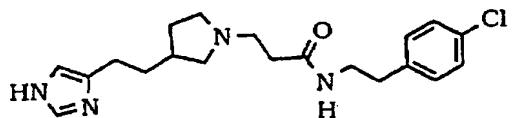
【請求項5】 qが2である、請求項4に記載される化合物。

【請求項6】 以下：

【化3】



化3の続き



から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】  $n$  が1であり；Yが $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CO-$ 、または $-CO(CH_2)O-$ から選択され；そして、 $m$ が2～4である場合、上の基に加えて、Yはまた、 $-NHCONH-$ または $-O-$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項8】 (1)  $q$  が1または2であり；(2)  $n$  が1であり；(3)  $m$  が0～3であり；(4)  $p$  が0、1、または2であり；(5) Yが $-CONH-$ または $-SO_2-$ であり；(6)  $R^6$  が(a) 一置換されたフェニル（ここで、該置換基が前記3位または4位にあり、そして該置換基は、フッ素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択される）、または(b) 二置換されたフェニル（ここで該置換基は3, 5一位にあり、そして該置換基は同一であり、そしてフッ素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択される）；ならびに $R^1$  および $R^7$  がHである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】  $q$  が2である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 薬学的に受容可能なキャリア、および有効量の請求項1に記載の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物を含有する、薬学的組成物。

【請求項11】 アレルギー、炎症、心臓血管疾患、低血圧、縁内障、睡眠障害、胃腸管疾患、胃腸管の運動性亢進および運動性低下の状態、中枢神経系の障害、中枢神経系の機能低下および機能亢進、アルツハイマー、精神分裂病、肥満および片頭痛の処置方法であって、該方法はこのような処置が必要な患者に対して、有効量の請求項1に記載の化合物または塩もしくはその溶媒和物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項12】 上気道アレルギー性反応を処置する方法であって、該方法は請求項1に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物をヒスタミン $H_1$ レセプターアンタゴニストと組み合わせて投与する工程を包含する、方法。

【請求項13】 前記 $H_1$ アンタゴニストが以下：ロラタジン、デスカルボエトキシロラタジン（descarboethoxyloratadine）、フェキソフェナジン（fexofenadine）、セチリジンから選択される、請求項12に記載される方法。

【請求項14】 前記 $H_1$ アンタゴニストが以下：ロラタジンまたはデスカ

ルボエトキシロラタジンから選択される、請求項13に記載される方法。

【請求項15】 アレルギー、炎症、心臓血管疾患、低血圧、縁内障、睡眠障害、胃腸管の疾患、胃腸管の運動性亢進および運動性低下の状態、中枢神経系の障害、中枢神経系の機能低下および機能亢進、アルツハイマー、精神分裂病、肥満および片頭痛の処置に使用するための医薬の製造のための、請求項1に記載の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物の、使用。

【請求項16】 ヒスタミンH<sub>1</sub>レセプター抗アントゴニストとして使用するために製造された医薬と組み合わせての使用のための医薬の製造のための、請求項1に記載の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物の、使用であって、該組み合わせが上気道アレルギー性反応の処置における使用のための、使用。

【請求項17】 前記H<sub>1</sub>アンタゴニストが以下：ロラタジン、デスカルボエトキシロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジンから選択される、請求項16に記載される使用。

【請求項18】 前記H<sub>1</sub>アンタゴニストが以下：ロラタジンまたはデスカルボエトキシロラタジンから選択される、請求項16に記載される方法。

【請求項19】 アレルギー、炎症、心臓血管疾患、低血圧、縁内障、睡眠障害、胃腸管疾患、胃腸管の運動性亢進および運動性低下の状態、中枢神経系の障害、中枢神経系の機能低下および機能亢進、アルツハイマー、精神分裂病、肥満および片頭痛を処置する、請求項1に記載の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物の、使用。

【請求項20】 上気道アレルギー性反応の処置のため、ヒスタミンH<sub>1</sub>レセプター抗アントゴニストと組み合わせた、請求項1に記載の化合物またはその塩もしくはその溶媒和物の、使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (背景)

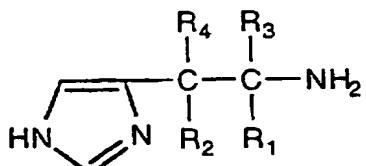
$H_3$ レセプター部位は、公知であり、そして当業者にとって現在の目的は、例えば、以下である：West, Jr. ら、「Biexponential Kinetics of (R)- $\alpha$ -[ $^3H$ ]Methylhistamine Binding to the Rat Brain  $H_3$  Histamine Receptor」, Journal of Neurochemistry, Vol. 55, No. 5, pp. 1612~1616, 1990; West, Jr. ら、「Identification of Two  $H_3$ -Histamine Receptor Subtypes」, Molecular Pharmacology, 38: 610~613; およびKorteら、「Characterization and Tissue Distribution of  $H_3$  Histamine Receptors in Guinea Pigs by  $N\alpha$ -Methylhistamine」, Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 168, No. 3, pp. 979~986を参照のこと。

## 【0002】

Arrangらは、米国特許第4, 767, 778号(1988年、8月30日発行)は、以下の式のヒスタミン誘導体を含有する薬学的組成物を開示する

## 【0003】

## 【化4】



ここで、各  $R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_4$  は、水素またはメチルを表し、あるいは  $R_1$  およ

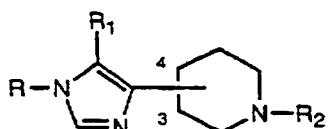
びR<sub>2</sub>は共にされてメチレンを表し、そしてR<sub>3</sub>は、水素、メチルまたはカルボキシであるが、ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、同時にメチル基ではない。この誘導体は、ラットの脳内でH<sub>3</sub>レセプターの完全なアゴニストとして挙動し、そしてヒスタミンにより誘発されるものと同一の放出最大阻害（約60%）を產生することが開示される。このヒスタミン誘導体は、非常に選択的にH<sub>3</sub>レセプターを刺激することにより、ヒスタミンの放出および合成を強力に抑制することが開示される。結果として、Arrangらに従って、この誘導体は消化管内および神経内、心血管内および免疫系内のヒスタミン作動性の伝達を、おそらく減少させる。Arrangらは、この誘導体が、睡眠の制御因子、抗痙攣薬、体温降下-低下垂体性（hypothalamic-hypophyseal）の分泌の制御因子、抗うつ剤、および脳循環の調節因子として鎮静効果を有する薬として治療に使用可能であることを開示している。Arrangによると、種々のアレルギー状態（例えば、喘息）における炎症性メッセンジャーの放出の阻害は、肺のH<sub>3</sub>レセプターの刺激から生じることが予測される。胃ヒスタミンの放出の阻害が、抗分泌性および抗潰瘍性の効果をおそらく發揮することを、さらに開示している。Arrangに従って、免疫反応のメッセンジャーの放出の改変はおそらく後者の反応を調整する。

## 【0004】

EP 0 197 840についてのDerwent abstract 86-273706/42は、以下の式のイミダゾール誘導体を開示する：

## 【0005】

## 【化5】

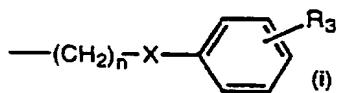


ここで、R<sub>1</sub>は、H、メチルまたはエチルであり；Rは、HまたはR<sub>2</sub>であり；そしてR<sub>2</sub>は、1-6Cアルキル、ピペロニル、3-(ベンズイミダゾロン(benzimidazolyl))。

n z i m i d a z o l o n) -1-イル) プロピル、-C Z -N H R<sub>5</sub> または(i) の基であり：

## 【0006】

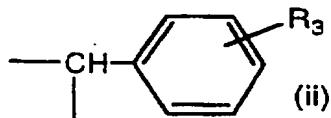
## 【化6】



ここで、nは1～3であり；Xは、単結合O、S、NH、CO、CH=CHまたは(ii)の基であり：

## 【0007】

## 【化7】



R<sub>3</sub>は、H、メチル、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>またはCOR<sub>4</sub>であり；R<sub>4</sub>は、1-6Cアルキル、3-6Cシクロアルキルまたはフェニル（必要に応じてメチルまたはFで置換されている）であり；Zは、O、S、NH、N-メチルまたはN-CNであり；ならびにR<sub>5</sub>は1-8Cアルキル、3-6Cシクロアルキル（フェニルで必要に応じて置換されている）、3-6Cシクロアルキル（1-3C）アルキル、フェニル（必要に応じてメチル、ハロまたはCF<sub>3</sub>で置換されている）、フェニル（1-3C）アルキル、ナフチル、アダマンチルまたはp-トルエンスルホニルである。これらの化合物は向精神剤であると開示されている。これらの化合物が、H<sub>3</sub>レセプターと拮抗して、そして脳ヒスタミン再生の速度を増加させることもまた開示される。

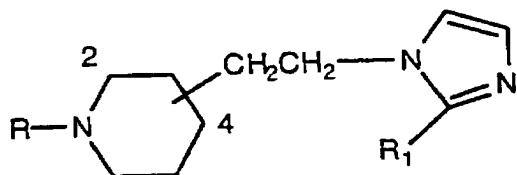
## 【0008】

米国特許第4,925,851号についてのDerwent abstract 90-184730/24は、リンパ腫、肉腫、ミエローマおよび白血病を阻害するための抗腫瘍剤として有用な2-または4-(2-(1H-イミダゾール

-1-イル)エチル)ピペリジン化合物を開示する。この化合物は、以下の式を有する：

【0009】

【化8】



ここで、Rは、 $-CH_2(C_2H_4)_m-Me$ 、 $-CO-(C_2H_4)_n-Me$ または $-CO-CMe_2-R_2$ であり；mは2～18であり；R<sub>2</sub>はHまたはMeであり；R<sub>1</sub>は $-(C_2H_4)_n-R_3$ であり；nは0～13であり；R<sub>3</sub>は、H、i-Prまたはt-Buであり；および浮遊(floating)基が2-または4-位にある；ただし、(1) R<sub>1</sub>におけるC原子の合計が13を超えない；および(2) RおよびR<sub>1</sub>におけるC原子の合計が25を超えない。

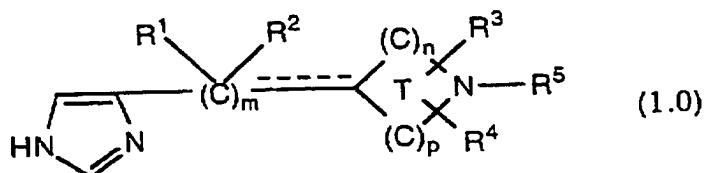
【0010】

1993年6月24日に公開されたWO93/12107は、次の式の化合物

：

【0011】

【化9】



またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を開示し、ここで：

- (A) mは、1および2からなる群から選択される整数であり；
- (B) nおよびpは、整数であり、そしてnおよびpの合計が4であるよう  
に0、1、2、3および4からなる群からそれぞれ独立して選択されそしてTが  
6員環であり；

(C)  $R^3$  および  $R^4$  は、環 T の中に、1 個の  $R^3$  基および 1 個の  $R^4$  基のみが存在するように、同じまたは異なった炭素原子にそれぞれ独立して結合し、そして各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  が次からなる群から独立して選択され：

(1) H；  
 (2)  $C_1 \sim C_6$  アルキル；および  
 (3)  $-(CH_2)_q-R^6$  (ここで  $q$  は、1～7 の整数であり、そして  $R^6$  は、フェニル、置換フェニル、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、CN、および  $-SR^7$  (ここで  $R^7$  および  $R^8$  は以下の定義の通りである) からなる群から選択され、そしてこの置換フェニルにおける置換基は、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$  および  $-NO_2$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、そしてこの置換フェニルは、1～3 個の置換基を含む)；

(D)  $R^5$  は、次からなる群から選択され：  
 (1) H；  
 (2)  $C_1 \sim C_{20}$  アルキル；  
 (3)  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル；  
 (4)  $-C(O)OR^{7'}$  (ここで  $R^{7'}$  は、 $R^{7'}$  が H でないことを除いて下記で定義される  $R^7$  と同じである)；

(5)  $-C(O)R^7$ ；  
 (6)  $-C(O)NR^7R^8$ ；  
 (7) アリル；  
 (8) プロパルジル (propargyl)；および  
 (9)  $-(CH_2)_q-R^6$  (ここで  $q$  および  $R^6$  は上記で定義された通りであり、そして  $q$  が 1 に等しい時、 $R^6$  は OH または SH ではない)；

(E)  $R^7$  および  $R^8$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

(F) ドットライン (---) は、 $m$  が 1 であり、そして  $n$  が 0 でなく、そして  $p$  が 0 でない時に必要に応じて存在する二重結合を表し、そしてこの二重結合が存在する時は、 $R^2$  は存在せず；

そして

(G)  $m$ が2の時、それぞれの $R^1$ は、それぞれの $m$ と同じまたは異なった置換基であり、そしてそれぞれの $R^2$ は、それぞれの $m$ と同じまたは異なった置換基であり、そして置換基 $R^1$ および／または $R^2$ の少なくとも2個は、Hである。

。

### 【0012】

後述のこれらの2つの明細書では、アレルギーおよびその他の疾患に処置のための化合物の使用を請求する。

### 【0013】

EP 0 428 434 A2 およびWO 96/29315 およびWO 95/06037は、広い範囲の化合物を開示し、そして $H_3$ レセプターアゴニスト（アンタゴニスト）としてのそれらの使用を請求する。上記の明細書はまた、この化学分野を扱う当該分野の包括的概要を含む。

### 【0014】

1996年8月16日に出願された米国特許出願第08/689951号、および1997年8月14日に出願された米国特許出願第08/909319号は、少なくとも1個のヒスタミン $H_1$ レセプター・アンタゴニストおよび少なくとも1個のヒスタミン $H_3$ レセプター・アンタゴニストの配合で使用されるアレルギー性鼻炎の症状の処置のための組成物を開示する。

### 【0015】

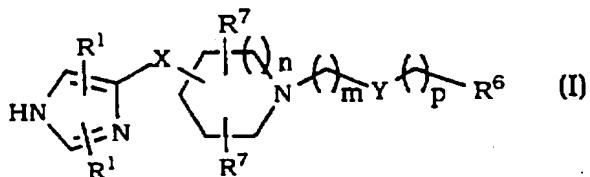
$H_3$ レセプターに影響をあたえる化合物における当該分野の目的の点で、 $H_3$ レセプターでのアンタゴニスト活性を有する新規化合物は、当該分野において喜ばしい寄与となる。本発明は、 $H_3$ アンタゴニスト活性を有する新規化合物を提供することで、まさにそのような寄与を与える

（発明の要旨）

本発明は、式Iの化合物

### 【0016】

### 【化10】



またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物に関し、ここで：

Xは、1～7の炭素原子を有する直鎖アルキル基あるいは2～4の炭素原子を有するアルケン基またはアルキン基であり；ここでこのアルキル基またはアルケン基は、2個まで（すなわち1個または2個）のR<sup>7</sup>基で必要に応じて置換され；

nは、0、1または2であり、

mおよびpは、0～4であり；

mが0～4である時、Yは-SO<sub>2</sub>-；-CS-；-CO-；-CONR<sup>5</sup>-；-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>O-（wは1～4である）；-COO-；-CON(OR<sup>5</sup>)-；-C(NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-；-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-または-CSNR<sup>5</sup>-を表し；

mが2～4の時、Yは、上記のmが0～4である時のすべての基を表し、それに加えてYは、-CHOR<sup>5</sup>-；-O-；-NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CO-；-NR<sup>5</sup>-；-OCONR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CSNR<sup>5</sup>-；-NR<sup>5</sup>CS-または-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-；-NR<sup>5</sup>C(O)O-；または-CSNR<sup>5</sup>-を表し；

それぞれのR<sup>5</sup>は独立して、水素、アルキル、またはベンジルを表し；

R<sup>6</sup>は、アリール、ヘテロアリール、または環の中に1～3個のヘテロ原子を有する3-員環～7-員複素環式基を表し、ここでヘテロ原子はN、S、およびOから選択され、そしてR<sup>6</sup>基は、以下で定義されるような1～3個の置換基によって必要に応じて置換され；

次いでYが-SO<sub>2</sub>-の時、R<sup>6</sup>はまた、上記の基に加えて1～7個の炭素原子を有するアルキル、または-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>基（ここでR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、H、アルキル、またはトリハロメチルから独立して選択される）を表し；

それぞれのR<sup>1</sup>は独立して、水素、アルキル、またはトリハロメチルであり；

それぞれのR<sup>7</sup>は、水素、アルキル、トリハロメチル、フェニル、またはベンジルから独立して選択される（ここでフェニルおよびベンジルは、アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>10</sup>、またはNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>（ここでR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、上記の定義の通りである）から独立して選択される1～3個の置換基によって必要に応じて置換される）。

## 【0017】

本発明は、また薬学的に受容可能なキャリアおよび有効量の式Iの化合物（またはその塩またはその溶媒和物）を含む薬学的成分を提供する。

## 【0018】

本発明は、アレルギー（例えば、喘息）、炎症、循環器病、低血圧、（緑内障のような）上昇した眼内圧を処置する方法、すなわち眼内圧、睡眠障害（例えば睡眠過剰、傾眠（somnolence）、睡眠発作病、および不眠のような不眠症、G I 管の疾患、胃腸管の運動過剰および低運動性分泌ならびに酸分泌の状態、中枢神経系の障害、中枢神経系の活動減少および活動過多（例えば活動状態（agitation）および鬱状態）、ならびに他のCNS障害（例えば、アルツハイマー、精神分裂病、肥満症、および片頭痛）を低下させる方法をさらに提供し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に有効量の式Iの化合物またはその塩またはその溶媒和物を投与する工程を含む。

## 【0019】

本発明は、上気道アレルギー性応答を、適切なH<sub>1</sub>レセプターアンゴニストと配合または混合して、有効量の式Iの化合物またはその塩またはその溶媒和物を投与する工程を含むことによって処置する方法をさらに提供する

## (発明の詳細な説明)

本明細書中で使用される以下の用語は、他に示されなければ、以下の意味を有する：

アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖のまたは分枝した飽和した炭化水素鎖を表す；

低級アルキル（低級アルコキシのアルキル部分を含む）は、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有する直鎖のまたは分枝した飽和した炭化

水素鎖を表す；

シクロアルキルは、低級アルキル、トリハロメチル、および $NR^{10}R^{11}$ （ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は、上記で定義の通りである）からなる群から独立して選択される1～3個の基で必要に応じて置換された、3～6個の炭素原子を有する飽和した炭素環式環を有する；

ハロゲン（ハロ）は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表す；

アリールは、6～14個の炭素原子を有し、そして少なくとも1個のベンゼノイド環を有する炭素環式基を表す（すべての適用可能で置換可能な炭素環式基の芳香族炭素原子は、可能な結合点として意図され、炭素環式基は必要に応じて、1～3個の基で置換され、この基は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、フェノキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ（例えば、 $NR^{10}R^{11}$ （ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素、低級アルキル、またはトリハロメチルから独立して選択される））、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルコキシ（例えば、 $OR^{10}$ （ここで $R^{10}$ は、上記で定義した通りである）、ポリハロ低級アルキル（例えば、トリハロメチル）、CN、またはNO<sub>2</sub>からそれぞれ独立して選択される）；好ましいアリール基は、1-ナフチル、2-ナフチルおよびインダニルを含み、そして特に好ましくは、フェニルおよび置換フェニルを含む；

複素環式は、1個の環または2個の縮合環（ここでそれぞれの環は、3～7員（例えば、5-、6-または7-員）である）からなる炭素環式構造を中断するすくなくとも1個のO、Sおよび/またはN原子を有する飽和および不飽和の非芳香族環式有機基を表し、ここで、この環の構造は、2～8個、好ましくは3～6個の炭素原子（例えば、2-または3-ピロリジニル、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-または3-ピペラジニル、2-または3-モルホリニル、あるいは2-または3-チオモルホリニル）を有する；複素環式基は、アルキル、トリハロメチル、および $NR^{10}R^{11}$ （ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素、アルキルまたはトリハロメチルから独立して選択される）から独立して選択される1～3個の基で必要に応じて置換され、この置換基は、環の置換基の全数が1～3個であるような環の中の炭素原子（置換可能な炭素原子）に結合され、そしてここで複素環式環は、窒素原子を含み、この窒素原子（すなわち置換可能な窒素原子

) は、必要に応じて低級アルキル(例えば、メチル)で置換される(例えば、N-メチルピロリジニル)；

ヘテロアリールは、炭素環式構造を中断するすくなくとも1個のO、Sおよび/またはN原子を有し、そして芳香族の性質を与える十分な数の非局在化したパイ電子を有する環式有機基を表す(芳香族複素環式基は、2～14個の、好ましくは4～5個の炭素原子を有する(例えば、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-または4-イミダゾリル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-ピラジニル、あるいは3-または4-ピリダジニルなど))；好ましいヘテロアリール基は、2-、3-および4-ピリジルであり；このヘテロアリール基は必要に応じて、1～3個の基で置換され、それぞれ任意の置換基は、独立してアルキル、ハロゲン、トリハロメチル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>10</sup>またはNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>(ここでR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、独立して水素、アルキルまたはトリハロメチルから選択され、置換基は、環の置換基の全数が1～3個であるような環の中の炭素原子(置換可能な炭素原子)に結合される)から選択される；

D MFは、N、N-ジメチルホルムアミドの略語であり；

S EMは、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルの略語であり；

T HFは、テトラヒドロフランの略語であり；

D MAPは、ジメチルアミノピリジンの略語であり；

D IPAは、ジイソプロピルアミンの略語であり；

D MS Oは、ジメチルスルホキシドの略語であり；

D BUは、ジアザビシクロウンデセンの略語であり；

D BNは、ジアザビシクロノナンの略語であり；

L AHは、水素化リチウムアルミニウムの略語であり；

F ABは、高速原子衝撃の略語であり；

C Iは、化学イオン化の略語であり；

E Iは、電子線衝撃の略語であり；

H OB Tは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの略語であり；

E DC Iは、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ

ド塩酸塩の略語であり；

L C / M S は、液体クロマトグラフィー／質量分析法の略語であり；

T F A は、トリフルオロ酢酸の略語であり；

T r は、トリチルの略語であり；そして

L R M S は、低分解能質量分析法の略語である。

### 【0020】

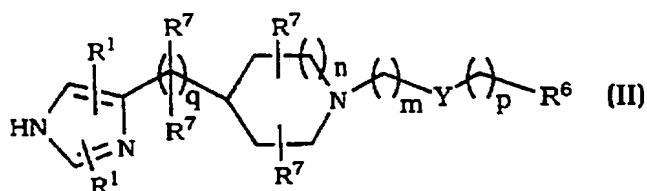
さらに、他に示されなければ、下記のさまざまな実施態様での置換基は、式 I で定義される通りである。

### 【0021】

好ましい化合物は、式 I I で表される

### 【0022】

### 【化11】



ここで q は 1 ~ 7 であり、 m は 0 ~ 4 であり、 n は 0 または 1 であり、 p は 0 ~ 4 であり、 Y は  $-SO_2-$ 、  $-SO_2NH-$ 、  $-CONH-$ 、  $-CO-$ 、  $-C(NH)NH-$  または  $-CO(CH_2)_wO-$  から選択され、あるいは m が 2 ~ 4 の時、 Y は上記の基に加えてさらに、  $-NHCONH-$ 、  $-O-$ 、 または  $-NHCO(NH)NH-$  をもまた表し；そして w、 R¹、 R⁶ および R⁷ は、上記に定義される通りである。

### 【0023】

好ましくは R⁶ が、フェニルまたは置換フェニルである。最も好ましくは、式 I I の化合物であり、ここで (1) q が 1 ~ 4 である； (2) n が 0 または 1 である； (3) m が 0 ~ 4 である（より好ましくは 0 ~ 3、そしてなおさらに好ましくは 0 ~ 2 である）； (4) p が 0 ~ 2 である； (5) Y が  $-CONH-$ 、  $-CO-$ 、  $-SO_2-$ 、  $-CO(CH_2)_wO-$ 、 または  $-O-$  である（m が 2 以上

かもしくは等しい時、すなわちmが2～4の時、Yはまた-O-であり得る)；

(6) R<sup>6</sup>がフェニルであり、ここでこのフェニルは、ハロゲン(好ましくはフッ素または塩素)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、またはNR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>11</sup>(R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、上記で定義の通りである)から独立して選択される1、2または3個の置換基によって必要に応じて置換される。

#### 【0024】

式IIの化合物について、R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>は、好ましくは水素である。

#### 【0025】

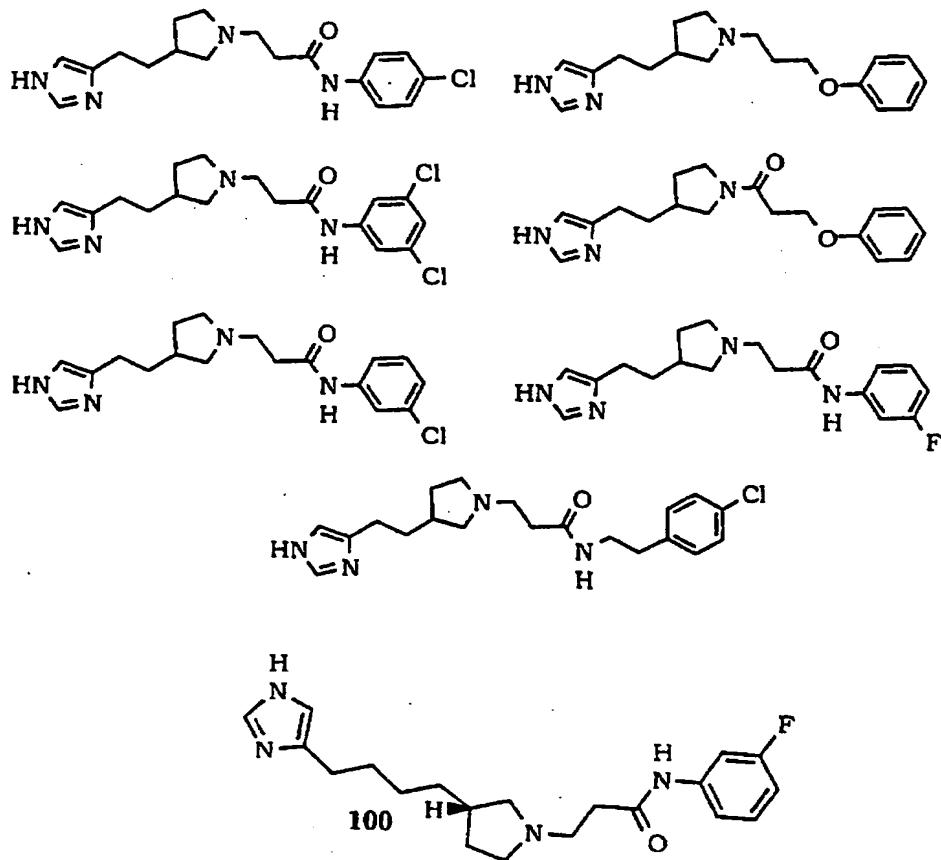
式IIの化合物について、好ましくはR<sup>6</sup>が1置換のフェニルの時、置換基は3-または4-位に存在し、そしてこの置換基は、フッ素、塩素、メトキシ、またはトリフルオロメトキシから選択され、そしてR<sup>6</sup>が2置換のフェニルの時、置換基は3, 5-位に存在し、そしてこの置換基は同じであり、フッ素、塩素、メトキシ、またはトリフルオロメトキシから選択される。

#### 【0026】

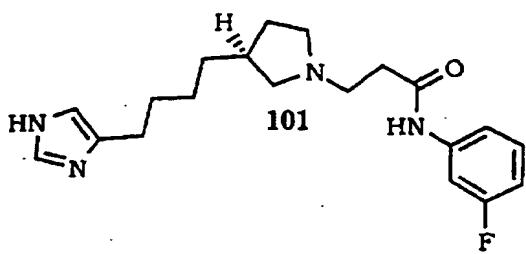
本発明の化合物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0027】

#### 【化12】



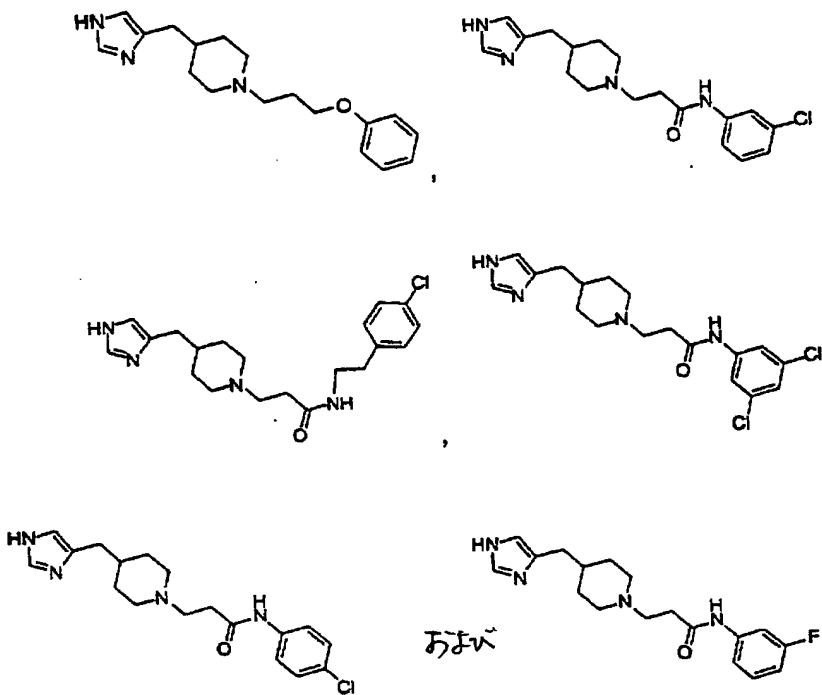
あよび



本発明の化合物はさらに、以下を含むがこれらに限定されるものではない。

【0028】

【化 1 3】



本発明の特定の化合物は、異なった異性体（例えば、エナンチオマーおよびジアステレオアイソマー）型として存在し得る。本発明は、純粹な形態および混合物（ラセミ混合物も含む）の両方のすべてのそのような異性体を意図する。エノール型をもまた含む。

#### 【0029】

式Iの化合物は、非溶媒和型および溶媒和型（例えば、ヘミ水和物のような水和物型を含む）として存在し得る。一般に、溶媒和型（水のような薬学的に受容可能な溶媒）である、エタノールなどは、本発明の目的とする非溶媒型と等価物である。

#### 【0030】

本発明の特定の塩基性化合物はまた、薬学的に受容可能な塩（例えば酸付加塩）を形成する。例えば、窒素原子は酸と共に、塩を形成し得る。塩形成に適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイイン酸、メタンス

ルホン酸ならびに当業者に周知の他の無機 (mineral) 酸およびカルボン酸である。塩は、遊離した塩基の形態を十分な量の所望の酸と接触し、従来の様式で塩を生成することによって調製される。遊離した塩基の形態は、塩を、適切な希薄塩基水溶液（希薄な水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、アンモニア水溶液および重炭酸ナトリウムなど）で処理することにより再生され得る。

### 【0031】

遊離した塩基の形態は、特定の物理的性質（極性溶媒での溶解度など）においてそれらの個々の塩の形態とはいくらか異なるが、それ以外では、酸と塩基の塩は、本発明の目的において、それらの個々の遊離した塩基の形態と均等である。

### 【0032】

このような酸および塩基の塩全ては、本発明の範囲内において薬学的に受容可能な塩であると意図され、酸および塩基の塩全ては、本発明の目的において、対応する化合物の遊離した形態と均等であると考えられる。

### 【0033】

多数の化学物質がヒスタミン H<sub>1</sub> レセプターアンタゴニスト活性を有することが公知である。多くの有用な化合物が、エタノールアミン、エチレンジアミン、アルキルアミン、フェノチアジンまたはピペリジンとして分類され得る。代表的な H<sub>1</sub> レセプターアンタゴニストには、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニラミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、ケアバスチン (carebastine)、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン (descarboethoxyloratadine) (SCH-34117としても公知)、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ジメチンドン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン (efl etirizine)、フェキソフェナジン (fexofenadine)、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン (mizolastine)、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノルアステミゾール (norastemazole)、ピクマスト、ピ

リラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン (temelastine) 、トリメプラジンおよびトリプロリジン。他の化合物は、単離されたモルモット回腸ヒスタミンに対する収縮性応答の特異的遮断を包含する、公知の方法によって、H<sub>1</sub>レセプターの活性を決定するために容易に評価され得る。例えば、1998年2月19日公開のWO98/06394を参照のこと。

#### 【0034】

例えば、本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストは、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、プロモフェニラミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、ケアバスチン、デスカルボエトキシルオラタジン (SCH-34117としても公知) 、ジフェンヒドラミン、ドキシルアミン、エバスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、レポカバスチン、ミゾラスチン、ノルアステミゾール、またはテルフェナジンから選択されたH<sub>1</sub>アンタゴニストと組み合わせられ得る。

#### 【0035】

また、例えば、本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストは、アザタジン、プロモフェニラミン、セチリジン、クロルフェニラミン、ケアバスチン、デスカルボエトキシルオラタジン (SCH-34117としても公知) 、ジフェンヒドラミン、エバスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、またはノルアステミゾールから選択されたH<sub>1</sub>アンタゴニストと組み合わせられ得る。

#### 【0036】

代表的な組み合わせには、以下のものが挙げられる：本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストとロラタジン、本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストとデスカルボエトキシロラタジン、本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストとフェキソフェナジン、および本発明のH<sub>3</sub>アンタゴニストとセチリジン。

#### 【0037】

用語「上気道」は、上部呼吸器系（すなわち、鼻、のど、および付随する構造物）を意味することが当業者に公知である。

#### 【0038】

本発明の化合物は、類似の化合物を合成するための当該分野で公知の適切なプ

ロセス（例えば、上記参考文献に記載のプロセス）に従って調製され得る。

### 【0039】

以下のプロセスは、式Iの化合物の生成に利用され得る。他に述べられない限り、反応は、反応を完了に向かって適切な速度で進行させる適切な温度で、行われる。

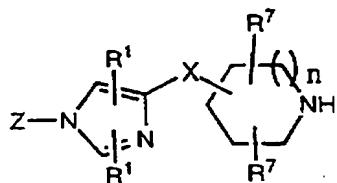
### 【0040】

(一般的な調製スキーム)

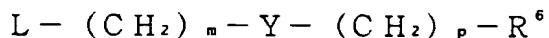
一般的に、本発明の化合物は、最初に以下の一般式の出発化合物を提供し、

### 【0041】

#### 【化14】



次いで、さらなる工程でこれを一般式の化合物と反応させ、



続いて、保護基Zの脱離によって、式Iの化合物を得ることによって調製される。

### 【0042】

上記式において、R¹、R⁶、R⁷、X、Y、m、nおよびpは、上記式Iの化合物に対して定義される通りである。LはCl、Br、I、および独立してまたはインサイチュで生成されたOSO₂CF₃のようなOHを活性化したものなどの脱離基を示す。

### 【0043】

以下の反応スキームは、使用されるプロセスの様々な工程を例示する。

### 【0044】

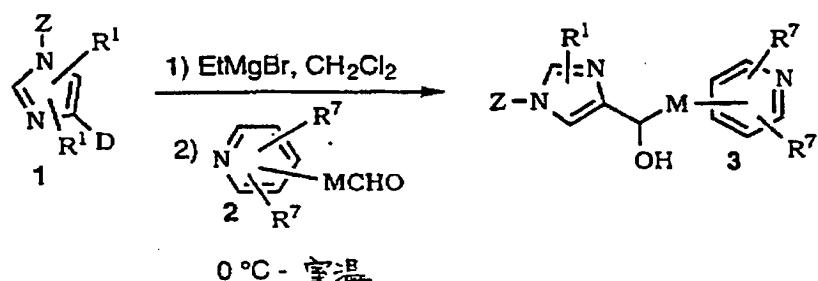
(ピペリジン (n = 1) の調製)

(反応スキーム 1-Xが-(CH₂)₁₋₇の化合物)

(工程1)

【0045】

【化15】



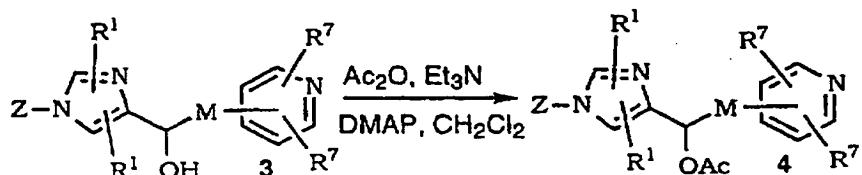
化合物1（ここで、（1）Dはハロゲン、好ましくはヨウ化物であり、（2）Zはトリフェニルメチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルなどの保護基を示し、そして（3）R<sup>1</sup>は、水素、アルキルまたはトリハロメチルのいずれかであり得る）を塩化メチレンのような適切な溶媒に溶解し、エチルマグネシウムブロミドのようなグリニヤール試薬で処理する。適切なアルデヒド2（M=（CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>）の引き続く添加は、化合物3を生成する。

【0046】

(工程2)

【0047】

【化16】



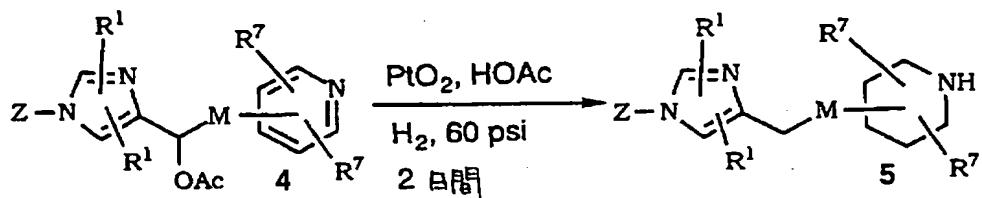
工程2において、化合物3を塩化メチレンのような有機溶媒に溶解し、トリエチルアミンのような3級アミン塩基およびジメチルアミノピリジンのようなアシル化触媒で処理する。引き続く無水酢酸での処理は、式4の化合物を与える。

【0048】

(工程3)

【0049】

【化17】



工程3において、化合物4を酢酸のような適切な有機酸に溶解し、酸化白金のような適切な触媒の存在下、圧力（16～60psi）下で水素化すると、化合物5を与える。

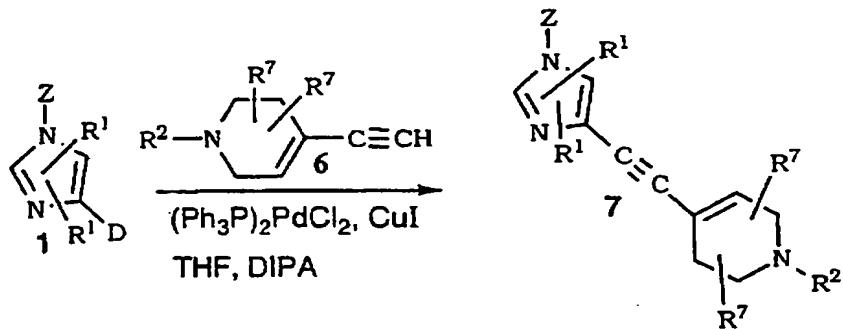
【0050】

（反応スキーム2-Xが $- (\text{C}_2\text{H}_2)_2 -$ である化合物）

（工程1）

【0051】

【化18】



工程1において、化合物1（ここで（1）D=ハロゲン、好ましくはヨウ化物、（2）Zはトリフェニルメチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルなどの保護基を示し、そして（3）R²はベンジルまたは置換されたベンジルを示す）をエーテル性溶媒およびジアルキルアミン溶媒から選択された適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解する。テトラヒドロフラン/ジイソプロピルアミン混合物が好ましい。構造6の化合物を加え、続いてビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドおよびヨウ化銅のような適切な触媒を加え、21℃～60℃の

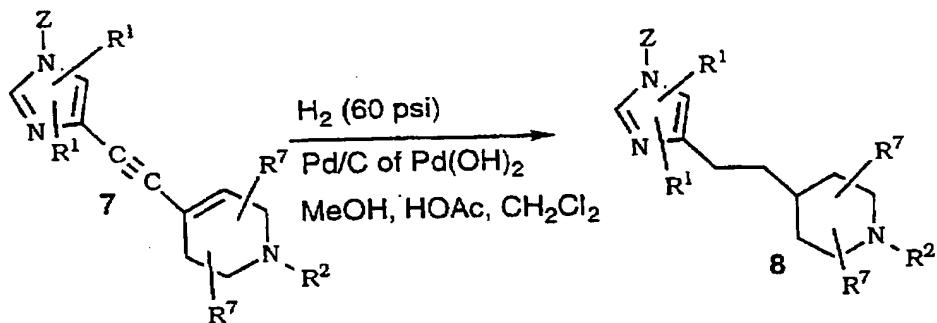
温度で攪拌すると、化合物7を与える。

【0052】

(工程2)

【0053】

【化19】



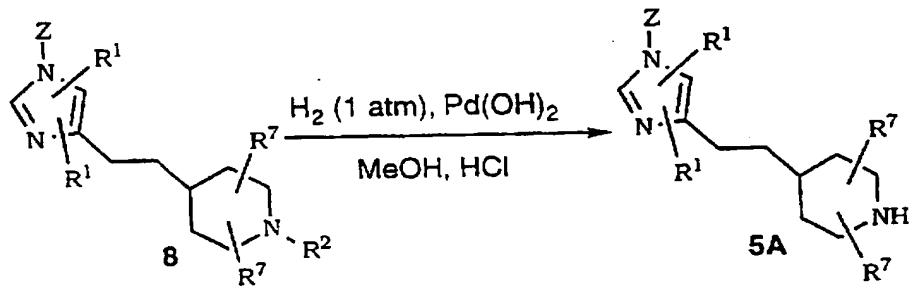
工程2において、化合物7を適切な有機溶媒またはその混合物（溶媒の例としては、塩化メチレン、メタノール、および酢酸が挙げられる）に溶解し、パラジウムまたは水酸化パラジウムのような触媒を使用して、16～60psiの範囲の圧力で水素化すると、化合物8を与える。

【0054】

(工程3)

【0055】

【化20】



工程3において、化合物8をメタノールのような適切なアルコールに溶解し、数滴の塩酸（1M）で処理し、パラジウムまたは水酸化パラジウムのような適切な触媒を使用して、16～60psiの範囲の圧力で水素化すると、化合物5A

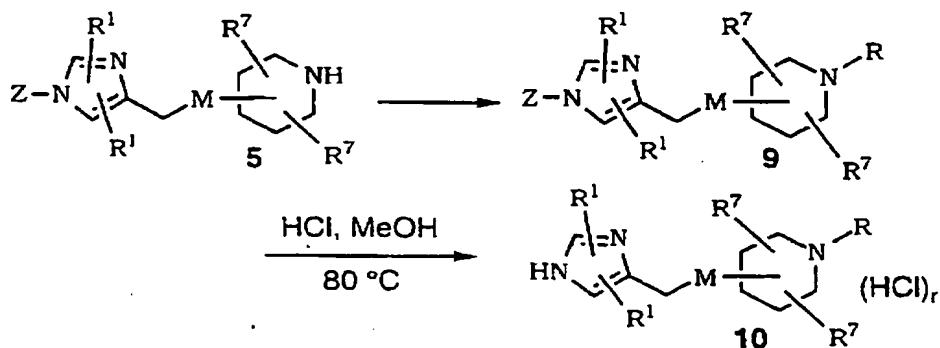
を与える。

### 【0056】

(反応スキーム3-化合物10の調製)

### 【0057】

### 【化21】



(ここで、Rは $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_p-R^6$ 基である)。

### 【0058】

当業者は、HCl分子の数(r)が化合物10に存在する塩基性基の数に基づくことを認識する。

### 【0059】

化合物5をL- $(CH_2)_m-Y-(CH_2)_p-R^6$ と反応させ、化合物9を生成する。LはCl、Br、Iおよび独立またはインサイチュで生成されたOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>のようなOHを活性化したものなどの脱離基である。Yが-C(O)NH-、-OCOおよび-SO<sub>2</sub>-であり、かつmが2である場合、化合物5を(C<sub>2</sub>H=C<sub>2</sub>H)C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、(C<sub>2</sub>H=C<sub>2</sub>H)C(O)NR<sup>5</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>および(C<sub>2</sub>H=C<sub>2</sub>H)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>のような反応物と反応させる。

### 【0060】

反応は、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水、塩化メチレン、およびトルエンのような適切な溶媒中で、トリエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミドもしくは水素化ナト

リウムのような適切な塩基の存在下または存在しない条件下で、-78℃～200℃の範囲の温度で実施される。

### 【0061】

Zがトリフェニルメチルである場合、化合物9は、約25℃～100℃の温度で、HClまたはHBrのような希薄な水性の酸で処理することによって脱保護され、化合物10を生成する。他の保護基は、当該分野で周知の方法によって除去される。

### 【0062】

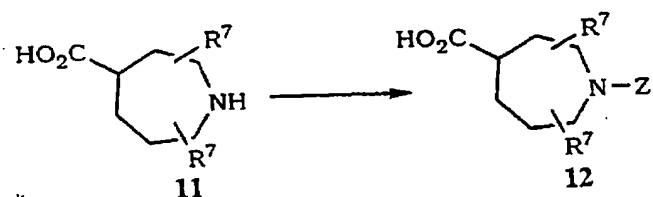
(7員の複素環式環を有する化合物の調製)

(反応スキーム4-Xが-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-である化合物)

(工程1)

### 【0063】

### 【化22】



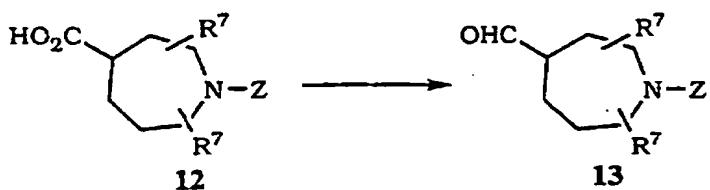
工程1において、化合物11(European J. Med. Chem. 1979, 14, 157～164およびTetrahedron Letts. 1990, 31, 933～936に概説された手順と類似の様式で調製される)を、有機塩基の存在下、0℃～約50℃の温度で適切な有機溶媒中で化合物ZC<sub>1</sub>と反応させ、化合物12を生成する。Zは、保護基、好ましくはカルボベンジルオキシを示す。適切な溶媒には、THF、エーテル、ジオキサンなどが挙げられる。適切な塩基には、トリエチルアミンなどが挙げられる。

### 【0064】

(工程2)

### 【0065】

### 【化23】



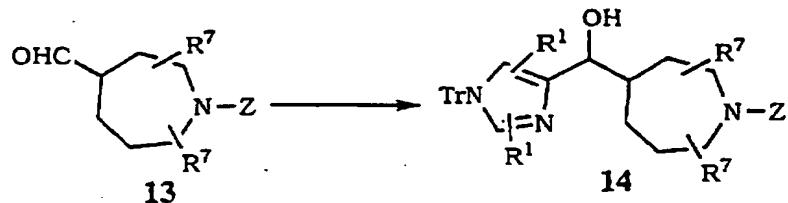
工程2において、化合物12を、0℃～100℃の温度で、THF、エーテル、ジオキサンなどの適切な有機溶媒中で、BH<sub>3</sub>・SM<sub>2</sub>などの適切な還元剤を使用して、アルデヒド13に還元する。

#### 【0066】

(工程3)

#### 【0067】

【化24】



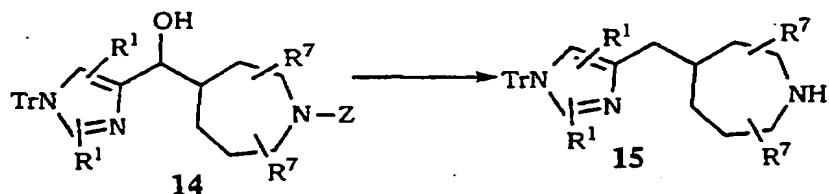
工程3において、化合物13を、反応スキーム1の工程1に記載されたものと同じ様式でヨードイミダゾールから形成されたグリニヤール試薬と反応させ、アルコール14を得る。

#### 【0068】

(工程4)

#### 【0069】

【化25】



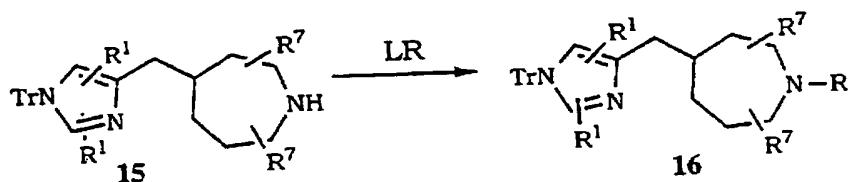
工程4において、化合物14を、25℃～75℃の温度で金属触媒および微量の酸の存在下で、適切な極性の有機溶媒中、H<sub>2</sub>を使用して化合物15に還元する。適切な溶媒には、MeOH、EtOHおよびi-PrOH（EtOHが好ましい）が挙げられ、触媒にはPd/CまたはPtO<sub>2</sub>などが挙げられ得る。

## 【0070】

(工程5)

## 【0071】

## 【化26】



工程5において、化合物15を0℃～100℃（好ましくは25℃）の温度で、トリエチルアミンのような適切な3級アミン塩基の存在下、THF、エーテルなどの適切な溶媒中でLRと反応させ、化合物16を生成する。Rは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>6</sup>であり、Lは、上記反応スキーム3で定義したような脱離基である。

## 【0072】

(工程6)

## 【0073】

## 【化27】



工程6は、上記反応スキーム3の脱保護工程と同様の様式で実施され、化合物17を与える。

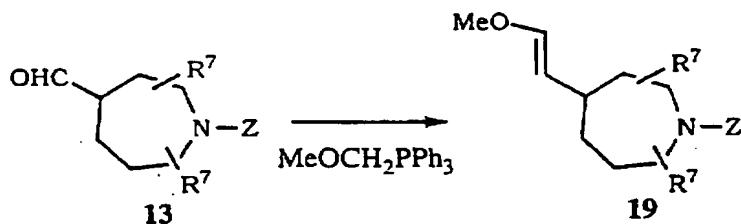
## 【0074】

(反応スキーム5-Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-である)

(工程1)

【0075】

【化28】



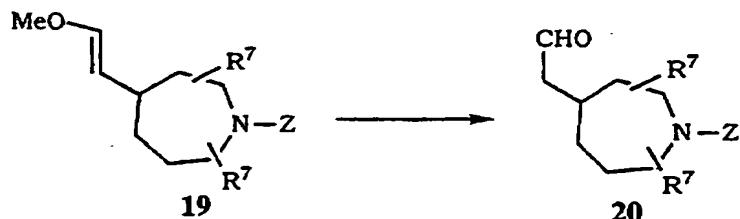
工程1において、アルデヒド13を-25℃～80℃の温度で、強塩基の存在下、適切なエーテル性溶媒中で、ウィッティッヒ試薬と反応させ、化合物19を得る。適切な溶媒には、THF、エーテル、ジオキサンなどが挙げられる。強塩基には、リチウムジイソプロピルアミドまたはカリウムジイソプロピルアミドおよび、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどが挙げられ得る。他の適切な塩基には、DMSOのような適切な極性非プロトン性溶媒中のNaHまたはKHが挙げられ得る。

【0076】

(工程2)

【0077】

【化29】



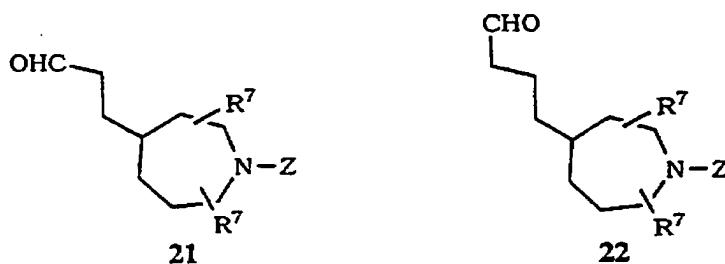
工程2において、エノールエーテル19を0℃～約80℃の温度で、HClまたはHBrのような希薄な無機酸での処理によってアルデヒト20に加水分解する。次いで、アルデヒド20を反応スキーム4、工程3～6に記載の様式と同様の様式で、所望の標的に転換し得る。

## 【0078】

(反応スキーム6-Xは $-\text{(\text{C}\text{H}_2)}_3-\sim-\text{(\text{C}\text{H}_2)}_7-$ である)

## 【0079】

## 【化30】



アルデヒド20を反応スキーム5の記載の様式と同様の様式で、アルデヒド21に転換し得る。次いで、化合物21を反応スキーム4、工程3～6に記載の様式と同様の様式で所望の標的に転換し得る。同様の順序が化合物22および高度なホモログに適用され得る。

## 【0080】

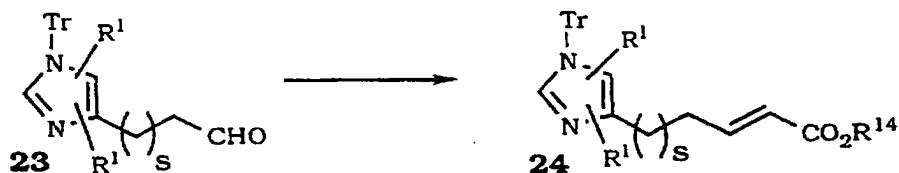
(ピロリジン( $n=0$ )の調製)

(反応スキーム7)

(工程1)

## 【0081】

## 【化31】



ここで $s$ は0～5であり、そして $\text{R}^{14}$ は低級アルキル(例えばメチルまたはエチル)を表す。

## 【0082】

工程1において、適切なHornemann-Emmmons試薬(例えばトリメチルまたはトリエチルホスホノアセテート)を適切なエーテル性溶媒(例えばTHF

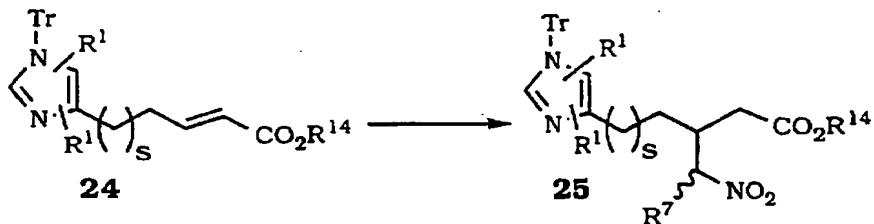
、エーテル、ジオキサンなど) 中、強塩基(例えばNaH、KH、リチウムジイソプロピルアミドなど)で処理する。次いでホスホネートカルボアニオンを、30分~24時間、反応が完了しそしてエステル24が得るのに適切な温度で、アルデヒド23と反応させる。

[0 0 8 3]

(工程 2 )

[0084]

【化 3 2】



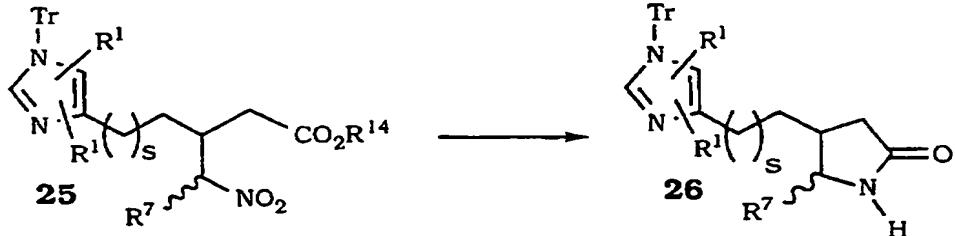
工程2において、エステル24は、非プロトン性極性溶媒（例えばアセトニトリル、THFなど、好ましくはアセトニトリル）中で、アミン塩基（例えばDBU、DBN、トリエチルアミンなど、好ましくはDBU）の存在下、0℃～80℃、好ましくは25℃の温度で24時間、置換または無置換ニトロアルカン（例えばニトロメタンまたはニトロエタン）と反応しニトロエステル25を生成する。

[0 0 8 5]

(工程 3 )

[0086]

【化 3 3】



工程3において、ニトロエステル25のニトロ基を、適切なプロトン性溶媒（

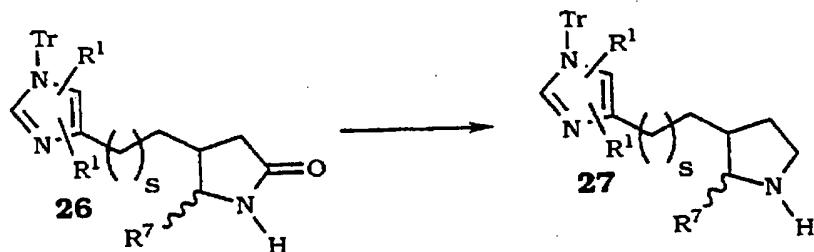
例えばメタノール、エタノールなど) 中、25℃~80℃の温度で、水素および適切な金属触媒(例えばPd/C、Ra-Niなど)を使用してアミンに還元する。得られたアミノエスチルを、適切なプロトン性溶媒(例えばメタノールまたはエタノール)中、少量の塩基(例えば炭酸カリウムなど)の存在下で、80℃までの温度にて加熱することによりラクタムに環化し、化合物26を得る。

## 【0087】

(工程4)

## 【0088】

## 【化34】



工程4において、化合物26を、適切な溶媒(例えばTHF、エーテル、ジオキサンなど)中、0℃~80℃の範囲、好ましくは60℃の温度で、30分から24時間の範囲、好ましくは3時間、適切な還元剤(例えばLAH、BH<sub>3</sub>など、好ましくはLAH)と反応させ化合物27を得る。

## 【0089】

次いで化合物27を、式L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>6</sup>の化合物と反応させ、続いて上記の反応3で概説された手順と類似の様式で脱保護する。

## 【0090】

式23の出発化合物は、公知の化合物のいずれかであるか、または例えば上記の化合物13、20および22において概説された工程における調製に従う当該分野に周知の手順に従って得られ得る。

## 【0091】

当事者は、上記のプロセスのいくつかの変化が可能であることを容易に理解する。例えば置換基R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>は出発物質中に存在し得るかあるいはプロセスの

任意の都合の良い工程で導入され得る。

【0092】

以下の実施例は説明を意図するが、本発明を制限することはない。

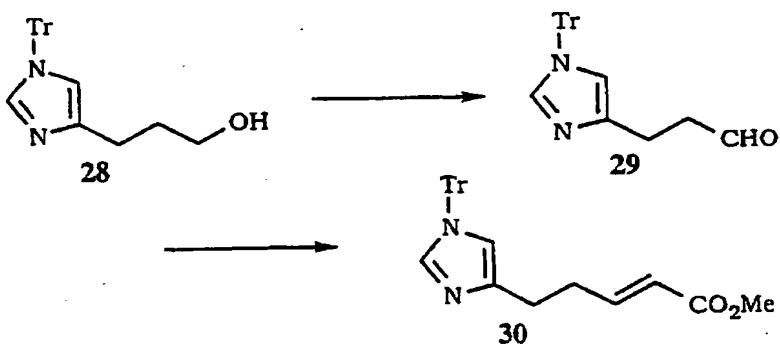
【0093】

(実施例1)

(工程A)

【0094】

【化35】



-78°Cで、塩化メチレン(300ml)中の塩化オキサリル(13.8g、9.5ml、109mmol)が入ったフラスコに、DMSO(19.9g、25mmol)を滴下した。ガスの発生が止まつたら、混合物を8分間攪拌し、そしてアルコール28(10.0g、27.2mmol)の塩化メチレン溶液(50ml)を添加した。この反応系を-78°Cで50分維持し、トリエチルアミン(45ml、225mmol)を添加し、そしてこの反応系を45分かけて室温まで温めた。この内容物をNH<sub>4</sub>Cl溶液で希釈し、そして塩化メチレンで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗成生物をシリカゲルのクロマトグラフ(塩化メチレン中10~30%アセトン)にかけ、生成物29を淡黄色オイル(7.7g、77%)として得た: LRMS(C1、M+H)=367。

【0095】

窒素雰囲気下、NaH(95%、2.0g、79mmol)の入ったフラスコ

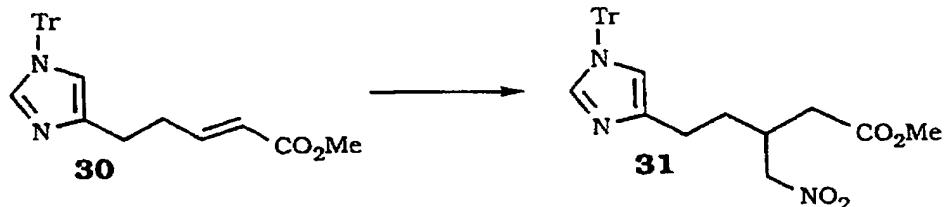
に乾燥T H F (6 0 0 m l) を添加した。この混合物にトリメチルホスホノアセテート (1 4. 0 g、7 7. 5 mm o l) をシリジンを通して滴下した。ガスの発生が観測され、そして粘性白色混合物を得た。この混合物を3 0 分間3 5 ℃に加温し、次いで冷却して室温に戻した。乾燥T H F (2 0 0 m l) 中のアルデヒド2 9 (1 4. 5 g、3 9. 6 mm o l) を、シリジンを通してこの反応混合物に添加した。室温で4 5 分攪拌した後、T L C (4 0 % 酢酸エチル-ヘキサン) が反応が完了したことを示した。この内容物を水で希釈し、そして水性部分をE t O A c で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して固体を得た。この固体をE t 2 O -ヘキサン (1 : 2 v / v) から再結晶し、純粋な物質5. 9 gを得た。母液はシリカゲルのクロマトグラフ (4 0 % E t O A c -ヘキサン→6 0 % E t O A c) にかけ、別の7. 7 g の物質を得た (合わせた収率は8 1 %)。L R M S (C I、M + H) = 4 2 3。 (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) のC H N分析: C, 7 9. 2 5; H, 6. 2 2; N, 6. 6 0; 実測値 C, 7 9. 1 1; H, 6. 3 9; N, 6. 6 6。m p = 1 2 9 - 1 3 0. 5 ℃。

## 【0 0 9 6】

(工程B)

## 【0 0 9 7】

## 【化3 6】



3 0 (1 1. 0 g、2 6. 1 mm o l) のC H<sub>3</sub>C N 溶液 (3 0 0 m l) にC H<sub>3</sub>N O<sub>2</sub> (2 9. 3 g、2 6 m l、4 8 0 mm o l) を添加し、続いてD B U (5. 1 g、5. 0 m l、3 3. 4 mm o l) を添加した。この反応混合物を、窒素雰囲気下、1 8 時間攪拌し、この時間で出発物質のないことがT L C (4 0 % E t O A c -H e x) によって観測された。減圧下溶媒をエバポレートし、そし

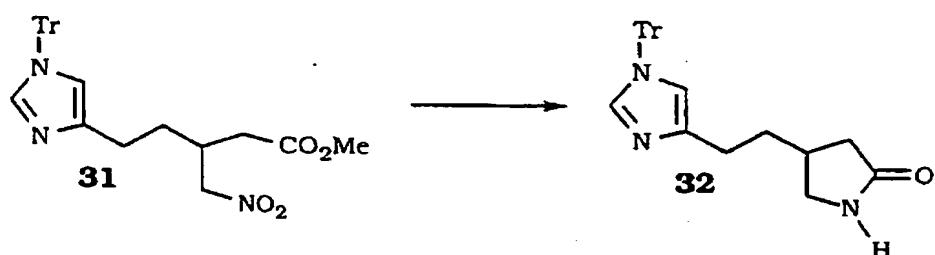
て残留物を直接シリカゲルのクロマトグラフ (50% EtOAc - Hex → 70% EtOAc) にかけ、生成物を無色のオイルとして 13.1 g (粗収率で > 100%) 得た。LRMS (Cl, M+H) = 484。 $(C_{29}H_{29}N_3O_4)$  の CH N 分析: C, 72.03; H, 6.04; N, 8.69: 実測値 C, 72.06; H, 6.34; N, 8.66。mp = 97.5 – 99.5°C。

[0 0 9 8]

(工程 C)

[0 0 9 9]

[化 37]



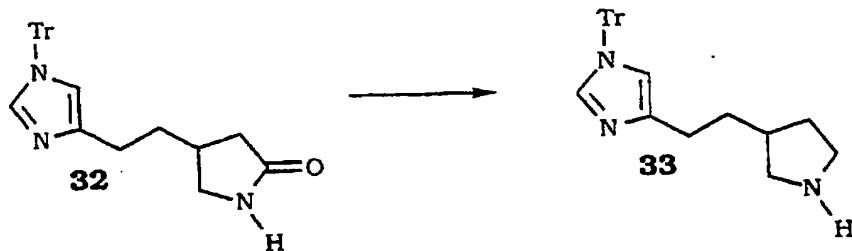
化合物31 ( $2 \times 5$  g, 20.7 mmol) を無水EtOH-THF (60-20, v/v) 溶液に溶解した。Ra-Ni (約  $2 \times 5$  g) を添加し、そして Parr 容器を水素で 50 psi まで加圧した。4-6 時間振盪した後、TLC はアミノーエステルへの還元が完了したことを示した (10% MeOH-EtOAc)。触媒をセライトを通した濾過によって除去した。減圧下でエバポレートしアミノーエステル中間体を得、これは続いて少量の  $K_2CO_3$  を有するメタノール中で 3 時間還流することによりラクタムに環化した。濾過によって  $K_2CO_3$  を除去し、そして溶媒をエバポレートしてオイルを得た。これをシリカゲルのクロマトグラフ (10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 10% MeOH + 2% NH<sub>4</sub>OH) にかけ生成物をオフホワイトのアモルファス固体として 8.1 g (92%) 得た。LRMS (CI, M+H) = 422. (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O × 1.5 mol H<sub>2</sub>O) の CHN 分析: C, 74.91; H, 6.57; N, 9.36: 実測値 C, 74.76; H, 6.17; N, 9.14。MP = 171-173.5 °C。

[0 1 0 0]

(工程 D)

【0101】

【化38】



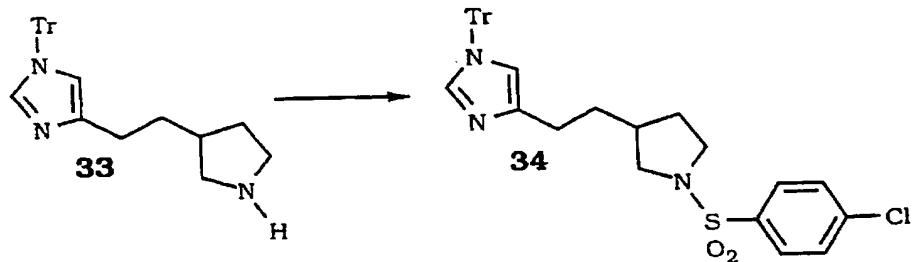
L A H (180 mg、4.80 mmol、10当量) の T H F 溶液 (12 ml) の入ったフラスコに、室温で、32のT H F 溶液を添加した。この混合物を3時間60℃に加熱し、次いで室温まで冷却した。固体N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> × 10H<sub>2</sub>Oの添加によってこの反応をクエンチした。5% N a O H (約1 ml) を添加した20分後、生じた粘性の灰色の混合物が無色で均一になった。さらに20分後、混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをT H F およびM e O H で十分洗浄した。溶出液を減圧下で濃縮し、次いでシリカゲルのクロマトグラフ (10% M e H O - C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> → 10% M e O H + 2% N H<sub>4</sub>O H) にかけ、生成物33を吸湿性発泡体として168 mg (73%) 得た。L R M S (C 1、M+H) = 408。

【0102】

(工程E)

【0103】

【化39】



(+/-) 33 (315 mg、0.774 mmol) の C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 溶液 (6 m

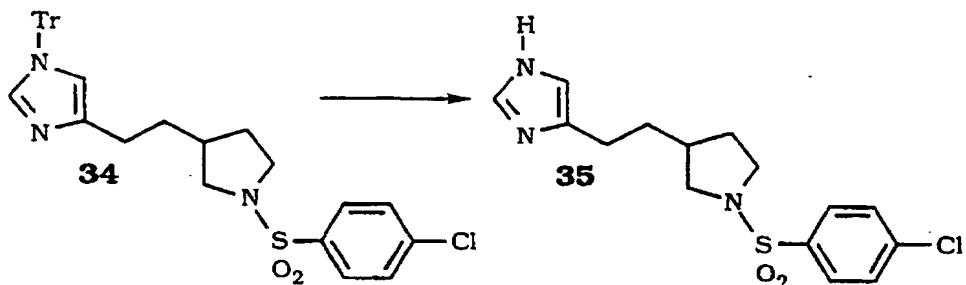
1) に、室温で、Et<sub>3</sub>N (2 ml, 14.4 mmol) を添加し、続いて p-クロロスルホニルクロリド (215 mg, 1.09 mmol) を添加した。この混合物を窒素雰囲気下、21時間攪拌し、次いで1/2の容積になるまでエバボレートし、そしてシリカゲルのクロマトグラフ (1% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 3% MeOH) にかけ、白色のアモルファス固体を得た。ヘキサン-アセトンで粉碎し、続いてエバボレーションによって毛羽だった白色発泡体を得た。LRMS (C<sub>1</sub>, M+H) = 582。

## 【0104】

(工程F)

## 【0105】

## 【化40】



34の標準的なHCl脱保護によって35の塩酸塩を明るい黄褐色固体として得る。LRMS (C<sub>1</sub>, M+H) = 340。

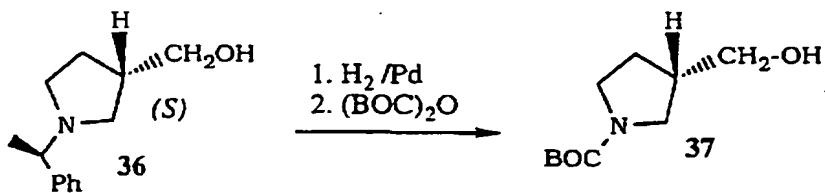
## 【0106】

(実施例1A: キラル合成)

(工程A)

## 【0107】

## 【化41】



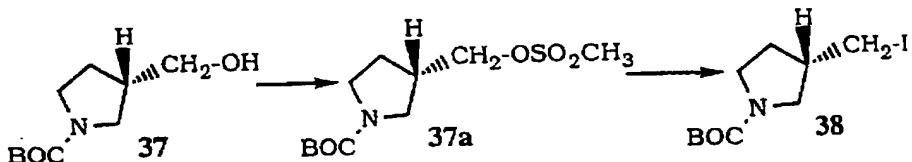
36 (2.0 g) のエタノール溶液 (20 ml) および 10% 炭素担持パラジウム (0.3 g) を、Parr shaker 中、60 psi で 24 時間、水素化する。次いで触媒を濾過し、そして濾液を減圧下でエバポレートする。残留したオイルをジクロロメタン (20 ml) に溶解する。ジテルト-ブチルジカルボネート (2 g) をこの溶液に添加し、次いで 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g) を添加する。この反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートする。次いでこの生成物をシリカゲル (50 ml) のフラッシュクロマトグラフにかける。8% メタノール-ジクロロメタンで溶離し、減圧下でエバポレートした後、表題化合物 37 (1.1 g) を無色オイルとして得た。MS (C1) m/e = 146 (M - 56)。

## 【0108】

(工程B)

## 【0109】

## 【化42】



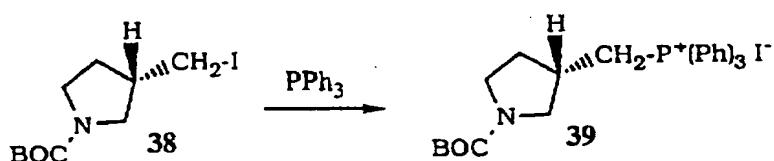
37 (1.1 g) およびトリエチルアミン (0.84 ml) のジクロロメタン溶液を水浴中で冷却し、そしてメシルクロリド (0.47 ml) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下しながら攪拌する。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そして水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてシリカゲルプラグを通して濾過する。濾液をエバポレートして、メシレート 37a を得、次いでヨウ化ナトリウム (1.6 g) を含むアセトン (30 ml) に溶解する。この反応混合物を攪拌しながら油浴 (70 °C) 中で 24 時間加熱し、そして冷却する。不溶性の塩を濾過により除去し、そして濾液を減圧下でエバポレートする。残留生成物をジクロロメタンに溶解し、そして水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてシリカゲルプラグを通して濾過する。濾液を減圧下でエバポレートし表題化合物 38 (1.53 g) をオイルとして得る。MS (FAB) m/e 280 (MH)<sup>+</sup>。

【0110】

(工程C)

【0111】

【化43】



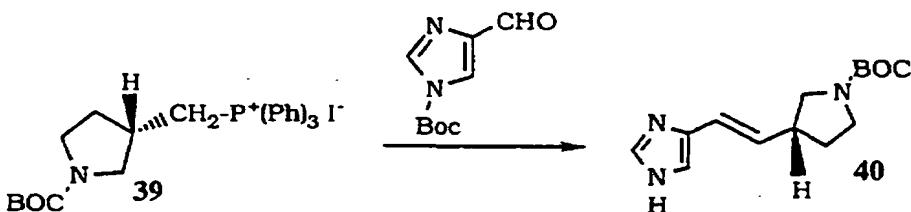
38 (1. 53 g) およびトリフェニルホスフィン (1. 9 g) のジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) を油浴 (90 °C) 中で 24 時間加熱する。次いで反応混合物を減圧下でエバポレートし、そして残留した生成物をシリカゲル (50 ml) のフラッシュクロマトグラフにかける。10%メタノールジクロロメタンで溶離し、減圧下でエバポレート後、表題化合物 39 (1. 56 g) を白色の粉末として得た。MS (FAB)  $m/e = 446$  ( $M^+$ )。

【0112】

(工程D)

【0113】

【化44】



2. 5 M のブチルリチウムのヘキサン溶液 (0. 9 ml) を、39 (1. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に -78 °C で添加する。次いでこの溶液を室温で 30 分攪拌し、そして得られた溶液を -78 °C まで再冷却し、次いでアルデヒド (0. 38 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を添加する。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下でエバポレートする。得られた粗生成物をシリカゲル (50 ml) のフラッシュクロマトグラフにかける。5%メタノ-

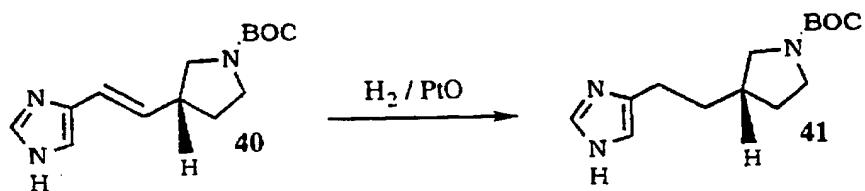
ルージクロロメタンで溶離し、減圧下でエバポレート後、表題化合物40(0.34g)を白色の粉末として得た。MS(FAB)  $m/e = 264$  ( $M^+$ )。

## 【0114】

(工程E)

## 【0115】

## 【化45】



PtO (0.085 g) を含む40 (0.32 g) のエタノール溶液 (5 ml) を大気圧で24時間、水素化する。次いで触媒を濾過し、そして濾液を減圧下でエバポレートする。得られた粗生成物をシリカゲル (30 ml) のフラッシュクロマトグラフにかける。10%メタノール-ルージクロロメタンで溶離し、減圧下でエバポレート後、表題化合物41 (0.23 g) を樹脂状のゴムとして得た。MS(FAB)  $m/e = 266$  ( $MH^+$ )。

## 【0116】

(工程F)

## 【0117】

## 【化46】



ジオキサン (2 ml) 中、化合物41 (0.1 g) を4M HClと共に30分攪拌し、そしてこの反応混合物を減圧下でエバポレートする。残留生成物をメタノール (2 ml) に溶解し、そしてこの溶液を、この溶液のpHが8以上になるまでBiorad AG 1-X8 ( $OH^-$ 型) イオン交換樹脂を添加しながら

攪拌する。この樹脂を濾過により除去し、そして濾液をエバポレートして表題化合物42(0.061g)を樹脂状のゴムとして得た。MS(C1)m/e=165(MH)<sup>+</sup>。

## 【0118】

R-エナンチオマーは同様の様式で得られ得る。

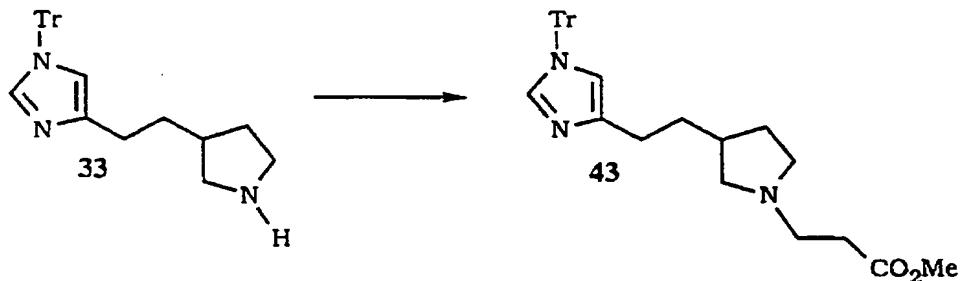
## 【0119】

(実施例2)

(工程A)

## 【0120】

## 【化47】



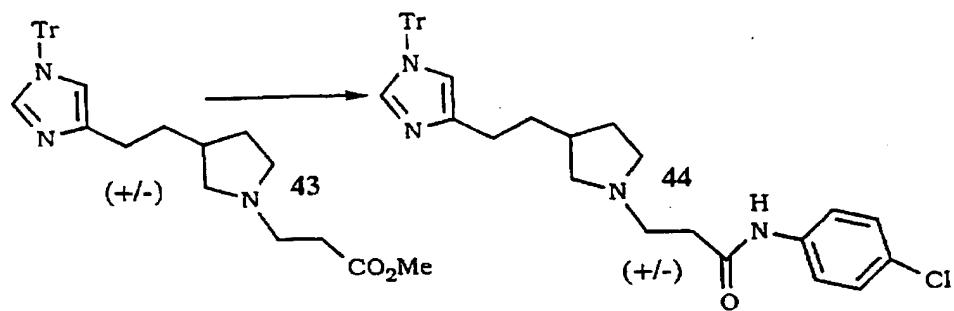
実施例1の工程Dで得られた33(600mg、1.48mmol)のMeOH溶液(1.5ml)に、室温で、アクリル酸メチル(0.300ml、3.33mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで一晩60℃に加熱した。この溶媒をエバポレートしそして残留物を直接シリカゲルのクロマトグラフ(5%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→10%MeOH)にかけ、43をオフホワイトの固体として574mg(78%)得た。LRMS(C1,M+H)=494。

## 【0121】

(工程B)

## 【0122】

## 【化48】



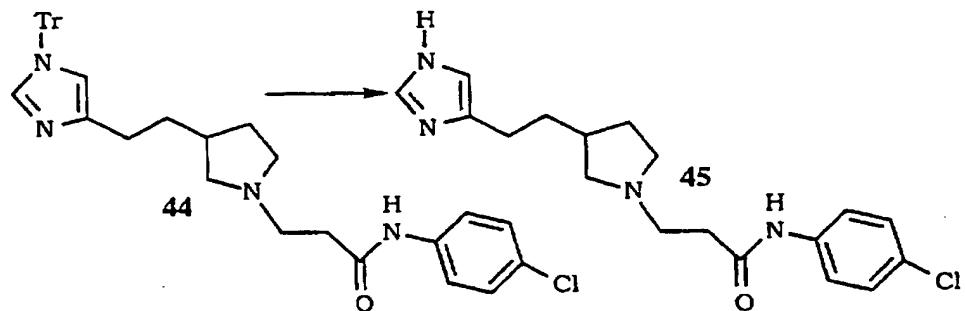
p-クロロアニリン (0. 160 g, 1. 25 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に、0℃で、トリメチルアルミニウム (0. 700 ml, トルエン中 2 M) を加えた。この混合物を、0℃で 15 分間、そして室温で 40 分間攪拌した。次いで、化合物 43 のトルエン-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (10 ml, 1:1, v/v) を、0℃で、アニリン錯体 (complex) に加えた。30 分後、この混合物を 80℃まで 3 時間加熱し、一晩室温で放置した。この反応物を、固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> × 10 H<sub>2</sub>O を添加し、次いで、MeOH を添加することによってクエンチした。20 分間攪拌後、この混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー (10% MeOH-EtOAc --> 15% MeOH と 1% NH<sub>4</sub>OH) で、白色泡状体として 624 mg (97%) の 44 を得る。IRMS (CI, M+H) = 589。

【0123】

(工程C)

【0124】

【化49】



前工程からの化合物 4-4 のジオキサン溶液 (10 ml) に、4 M HCl-ジオキサン ( $2 \times 2$  ml) の溶液を加え、そしてこの混合物を 80 °C まで 6 時間過熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして減圧下でエバポレートし、ガム状の泡状体を得た。この残渣を Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 10$  ml) でリノスし、そして上澄み液をデカンテーションした。この生成物を高真空中で貯蔵し、黄褐色固体 (400 mg の二塩酸塩) として 4-5 を得た。MS (C I) 347 (M+1)。

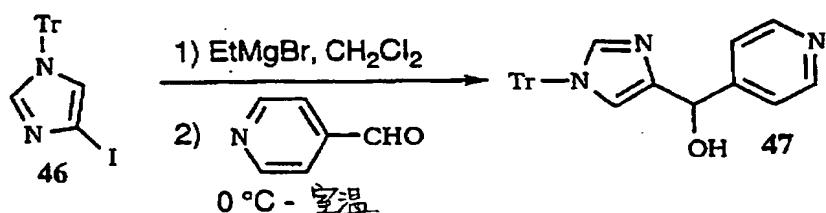
[0 1 2 5]

### (实施例3)

(工程 A)

[0 1 2 6]

[化 5 0]



臭化エチルマグネシウム (23 mL, 69.1 mmol, エーテル中 3 M) を  
 0°C の塩化メチレン (280 mL) 中の 4-ヨードトリフェニルメチルイミダゾール (25.1 g, 57.6 mmol) の溶液に滴下した。この混合物を、0°C で 30 分間攪拌し、冷却浴を除去し、そして、得られた黄色溶液を室温で 60 分間攪拌した。4-ピリジンカルボキシアルデヒド (6.1 mL, 63.4 mmol) を滴下した。この反応物は非常に厚い。反応混合物の小アリコートを、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウムとの間で分配する。TLC (5% メタノール / 塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この反応物を、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。得られた混合物を塩化メチレン (約 1.5 L 必要) 中に溶解し、分液漏斗に移し、そして塩化メチレンで抽出する。この抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして自由に流れる (free flowing) 粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ

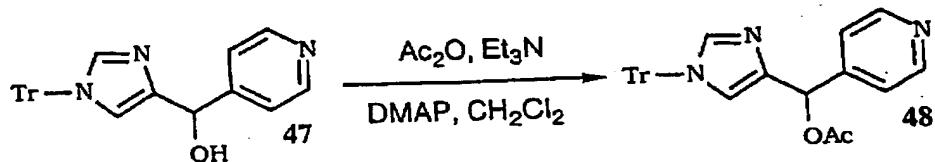
濃縮した。この粉末を、10%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。同じ溶媒で抽出させて、白色固体として22.5 g (93%) の47を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 7.36 (11 H, m), 7.13 (6 H, s), 6.63 (1 H, s), 5.79 (1 H, s), 4.43 (1 H, s)。MS (CI) : 418 (M+1, 26), 243 (100), 167 (45)。

## 【0127】

(工程B)

## 【0128】

## 【化51】



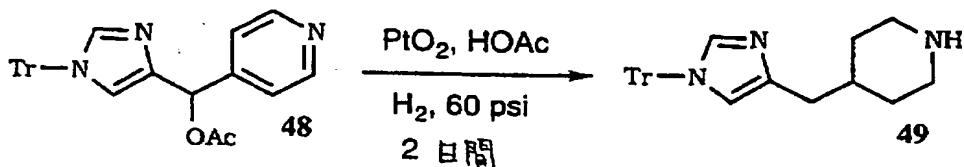
無水酢酸 (9.7 mL, 51.4 mmol) を、塩化メチル (800 mL) 中の47 (21.4 g, 51.1 mmol)、トリエチルアミン (35.6 mL, 255.7 mmol) およびジメチルアミノピリジン (0.13 g, 1.0 mmol) の室温懸濁液に加えた。この懸濁液を一晩攪拌させた。この固体は全て、最終的に、溶解する。TLC (10%メタノール／塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この混合物を、分液漏斗に移し、そして塩化メチレンで抽出し、飽和塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液を濃縮し、そして得られた残渣をトルエン (残りの酢酸および残りの無水酢酸を除去するために) と共に沸し (3×)、白色固体として22.8 g (97%) の48を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.61 (2 H, d, J = 6.1 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 7.38 (11 H, m), 7.15 (6 H, s), 6.83 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 2.20 (3 H, s)。

## 【0129】

(工程C)

【0130】

【化52】



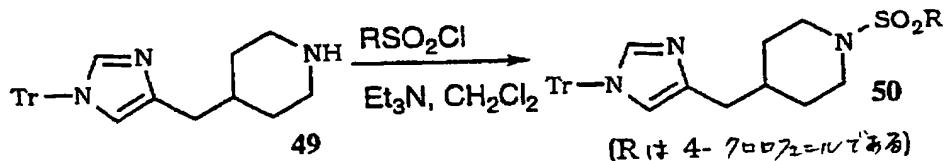
48を酢酸(100mL)中に温めながら溶解し、Parr水素化フラスコに移し、窒素でバージした。白金酸化物(1.13g, 4.96mmol)を添加した。得られた混合物を、一晩、60psi下、Parr装置で水素化した。小アリコートを1N NaOHおよび酢酸エチル中へクエンチした。TLC(10%MeOH／塩化メチレン)は、出発物質の消費および低R<sub>f</sub>生成物の形状を示した。この混合物を、さらに1日間、再び水素化した。TLCは、出発物質の消費を示した。この混合物をセライトを通して濾過し、そして濃縮した。この残渣を、1N水酸化ナトリウムと塩化メチレンとの間に分配した。固体塩化ナトリウムを分離を強めるために添加し、そしてこの混合物を塩化メチレンで抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮する。この粉末を、シリカおよび10%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィカラムに充填した。5%NH<sub>4</sub>OH<sub>(conc.)</sub>／10%メタノール／85%ジクロロメタンで溶出し、白色ガラス状物(glass)として15.9g(79%)の49を得た。NMR<sup>1</sup>H(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.33(10H, m), 7.14(6H, m), 6.51(1H, s), 3.04(2H, m), 2.57(2H, dd, J=2.4, 12.1Hz), 2.44(2H, d, J=7.0Hz), 1.76(1H, m), 1.66(2H, d, J=12.5Hz), 1.10(2H, dd, J=3.7, 12.4Hz)。MS(LC/MS) : 408(M<sup>+</sup>)。

【0131】

(工程D)

【0132】

【化53】



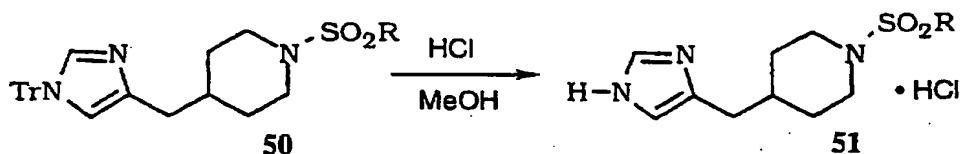
塩化4-クロロベンゼンスルホニル(0.12 g, 0.56 mmol)を、塩化メチレン(3 ml)中の49(0.21 g, 0.51 mmol)およびトリエチルアミン(0.11 ml, 0.76 mmol)の室温の溶液に、添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。TLC(10%メタノール/塩化メチレン)は、出発物質の消費を示した。この溶液を、分液漏斗に移し、塩化メチレンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮した。得られた粉末を、シリカおよび塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーに充填した。塩化メチレン、続いて10%メタノール/塩化メチレンで溶出し、白色固体として0.26 gの50を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (10H, m), 7.12 (6H, m), 6.49 (1H, s), 3.74 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.24 (2H, dd, J = 2.36, 11.8 Hz), 1.69 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.61 (1H, m), 1.28 (2H, dd, J = 4.2, 12.8 Hz)。MS(LC/MS) : 582(M<sup>+</sup>)。

【0133】

(工程E)

【0134】

【化54】



メタノール (6 ml) および 1 N HCl (3 ml) 中の 50 (0.299 g, 0.56 mmol) の混合物を 80 ℃まで温めた。3 時間後、小アリコートを 1 N 水酸化ナトリウムおよび酢酸エチル中へクエンチした。TLC (10% メタノール / 塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。この残渣を水およびエーテル中に溶解し、そして分液漏斗に移した。この水層をエーテルで洗浄した。水層を濃縮して、ガラス状物として 0.154 g (75%) の 51 を得た。NMR <sup>1</sup>H (400 CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.80 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 3.77 (d, J = 11.8 Hz), 2.66 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, DT, J = 2.5, 12.1 Hz), 1.73 (2H, d, J = 11.7 Hz), 1.60 (1H, m), 1.32 (2H, m)。MS (CI) : 340 (M+1)。

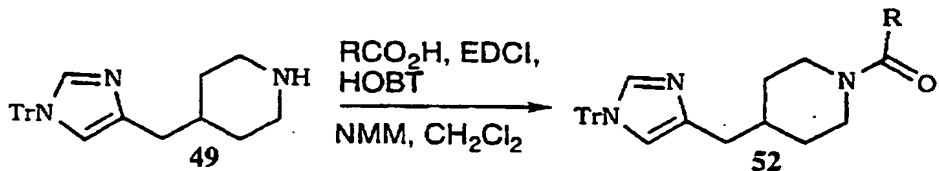
## 【0135】

(実施例 4)

(工程 A)

## 【0136】

【化 55】



R は、4-クロロフェニルである。1-3-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (0.20 g, 0.68 mmol) を、ジメチルホルムアミド (2 ml) および塩化メチレン (2 ml) 中の、49 (0.154 g, 0.56 mmol) と反応させた。

0. 21 g, 0. 52 mmol)、4-クロロ安息香酸 (0. 07 g, 0. 57 mmol)、N-メチルモルホリン (0. 17 ml, 1. 56 mmol) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 08 g, 0. 62 mmol) の室温の溶液に添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。TLC (10%メタノール／塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この混合物を分液漏斗に移し、塩化メチレンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮した。この得られた粉末を、シリカおよび10%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。同じ溶媒で溶出し、0. 26 g の透明なオイルを得た。NMRは、生成物がジメチルホルムアミドで汚染されたことを示した。生成物を酢酸エチル中に溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して0. 237 g (83%) の52を得た。NMR<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7. 34 (14 H, m), 7. 13 (6 H), 6. 52 (1 H, s), 4. 65 (1 H, m), 3. 68 (1 H, m), 2. 98 (1 H, m), 2. 74 (1 H, m), 2. 47 (2 H, d, J = 7 Hz), 1. 96 (1 H, m), 1. 70 (2 H, m), 1. 16 (2 H, m)。MS (LC/MS) : 546 (M<sup>+</sup>)。

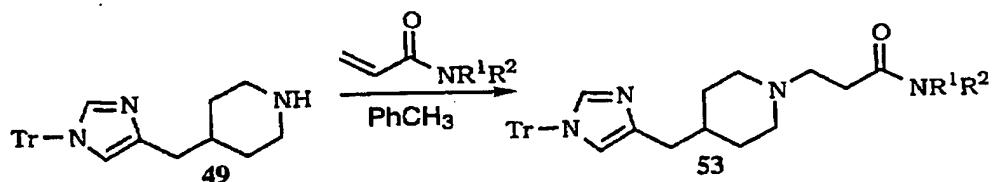
## 【0137】

(実施例5)

(工程A)

## 【0138】

## 【化56】



R<sup>1</sup>はHであり、そしてR<sup>2</sup>は4-クロロフェニルである。トルエン (50 ml) 中の49 (2.0 g, 4.9 mmol) およびN-(4-クロロフェニル)アクリルアミド (0.98 g, 5.4 mmol) の混合物を、一晩加熱還流した。

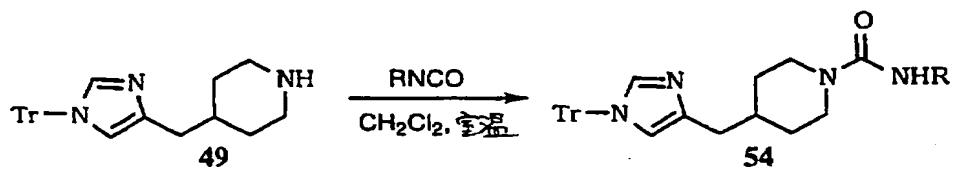
TLC (10%メタノール／塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この混合物を室温まで冷却し、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮した。得られた粉末を、シリカおよび10%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。10%メタノール／塩化メチレンで、続いて5%アンモニア (c o n c) / 10%メタノール / 85%塩化メチレンで溶出し、少量の不純物を有する1. 17 g の表題化合物、およびオイルとして1. 50 g の純粋な53を得た。総収量は2. 67 g (92%)。NMR<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7. 46 (2H, d, J = 11. 8 Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 32 (10H, m), 7. 23 (2H, d, J = 11. 8 Hz), 7. 14 (6H, m), 6. 55 (1H, s), 3. 04 (2H, d, J = 15. 3), 2. 68 (2H, m), 2. 51 (4H, d, J = 8. 3 Hz), 2. 07 (2H, t, J = 14. 7 Hz), 1. 80 (3H, m), 1. 28 (2H, m)。MS (LC/MS) : 589 (M<sup>+</sup>)。

[0 1 3 9]

(実施例 6)

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 4 & 0 \end{bmatrix}$$

【化 5 7】



Rは、3, 5-ジクロロフェニルである。3, 5-ジクロロフェニルイソシアネート(0.21g, 1.1mmol)を、塩化メチレン(5ml)中の49(0.3g, 0.74mmol)の室温溶液に添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。TLC(5%アンモニア(conc)／10%メタノール／85%塩化メチレン)は、出発物質の消費を示した。この混合物を、自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮した。この得られた粉末を、シリカおよび20%アセトン／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。20%アセトン／塩化メチレン、続いて5%メタノール／塩化メチレンで

溶出し、白色固体として0.37 g (83%) の54を得た。NMR<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.53 (1H, m), 7.36 (10H, m), 7.12 (6H, m), 6.97 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.04 (2H, d, J = 17.3 Hz), 2.86 (2H, m), 2.52 (2H, d, J = 9.1 Hz), 1.95 (1H, m), 1.72 (2H, d, J = 17.1 Hz), 1.16 (2H, m)。MS (LC/MS) : 596 (M<sup>+</sup>)。

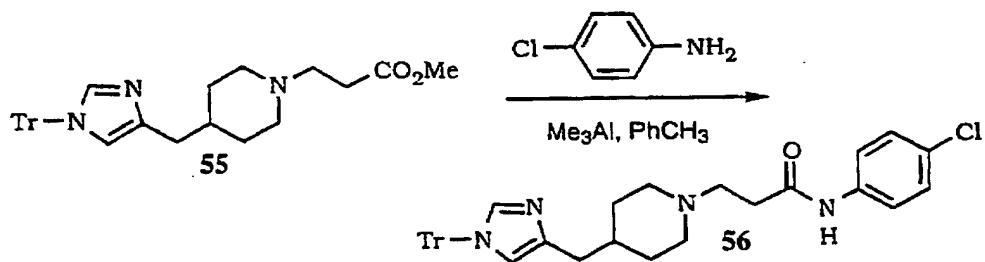
## 【0141】

(実施例7)

(工程A)

## 【0142】

## 【化58】



トリメチルアルミニウム (1.2 ml, 2.4 mmol, トルエン中 2M) を、トルエン (7.5 ml) 中の3-クロロアニリン (0.10 g, 0.8 mmol) の0℃の溶液に添加した。5分後、冷却浴を取り除き、そしてこの混合物を室温で30分間攪拌した。カニューレを通して、トルエン (10 ml) 中の55 (0.48 g, 0.1 mmol) を添加した。この混合物を一晩還流した。TLC (10%メタノール/85%塩化メチレン) は、出発物質の消費を示した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして硫酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。得られた混合物を一晩攪拌した。この混合物を1N NaOH (3 ml) で塩基性にした。得られた混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチルで抽出した。この抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲル

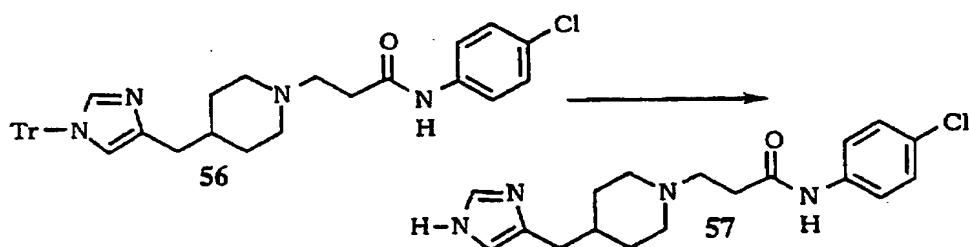
の上へ濃縮した。この得られた粉末を、シリカおよび3%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。3～10%メタノール／塩化メチレンで溶出し、白色泡状体として0.31g(66%)の56を得た。NMR<sup>1</sup>H(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71(1H, m), 7.29(12H, m), 7.14(6H, m), 7.05(2H, m), 6.55(1H, s), 3.04(2H, m), 2.68(2H, m), 2.51(3H, m), 2.09(2H, m), 1.81(2H, m), 1.58(2H, m), 1.3(2H, m)。MS(LC/MS) : 589(M<sup>+</sup>)。

## 【0143】

(工程B)

## 【0144】

## 【化59】



メタノール(18ml)および1N HCl(6ml)中の化合物56(0.6g, 1.0mmol)を60℃まで温めた。1N水酸化ナトリウムおよび酢酸エチルを有する反応物の小アリコートをクエンチすることによって、この反応物の進行をモニターした。TLC(5%アンモニア(conc)/10%メタノール/85%塩化メチレン)は、出発物質の消費を示した。この混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。この残渣は、完全にはエタノール／水中に溶解しなかった。この残渣を、1N NaOHで塩基性にし、塩化メチレンで希釈し、分液漏斗に移し、そして塩化メチレンで抽出した。この抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして自由に流れる粉末が得られるのに十分なシリカゲルの上へ濃縮した。この得られた粉末を、シリカおよび10%メタノール／塩化メチレンを予め詰めたクロマトグラフィーカラムに充填した。10%メタノール／塩化メチレン、次いで5%アンモニア(濃縮)/10%塩化メ

タノール(10% methanol/chloride)で溶出し、透明なオイルとして表題化合物を得た。このオイルを塩化メチレン中に溶解し、過剰 HCl (ジオキサン中 4 M) で処理し、そして減圧下で濃縮して透明ガラス状物として 0.205 g (44%) の 57 を得た。NMR<sup>1</sup>H (400 CD<sub>3</sub>OD) : 8.85 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 11.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 11.4 Hz), 4.251 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.46 (2H, d, J = 16.2 Hz), 3.35 (3H, m), 3.02 (2H, t, J = 16.2 Hz), 2.95 (6H, s), 2.74 (2H, d, J = 9.0 Hz), 2.25 (2H, m), 1.93 (2H, d), 1.60 (2H, m)。MS (FAB) : 357 (M+1)。

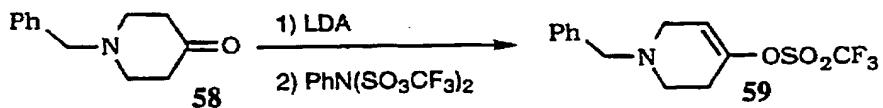
[ 0 1 4 5 ]

(実施例 8)

(工程 A)

[0 1 4 6]

[化 60]



テトラヒドロフラン（75 ml）中のジイソプロピルアミン（6.63 ml、50.6 mmol）の-78℃の溶液にn-ブチルリチウム（30.4 ml、48.6 mmol、ヘキサン中1.6 M）を加えた。30分後、テトラヒドロフラン（30 ml）中の58（7.5 ml、40.5 mmol）をカニューレを介してゆっくりと加えた。反応系を-78℃で1.5時間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン（50 ml）中のN-フェニルトリフルオロメタンスルホニアミド（15.3 g、44.5 mmol）をカニューレを介して加えた。この混合物を終夜、室温まで昇温させた。TLC（20%酢酸エチル/ヘキサン）は出発物質の消費を示した。トリエチルアミン（シリカゲル上でトリフレートの酸加水分解を防

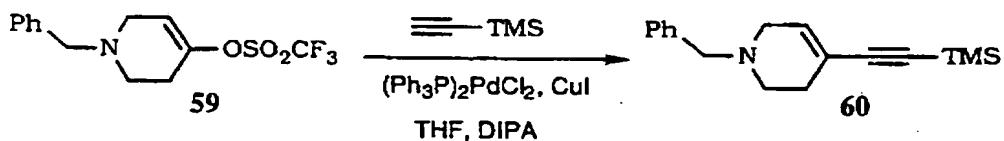
ぐため添加) を加え、得られた混合物を十分な量のシリカゲル上で自由に流れる粉末が得られるように濃縮した。この粉末をシリカおよび20%酢酸エチル/ヘキサンを予め詰めたクロマトグラフィーのカラムに充填した。同じ溶媒で溶出し、10.8 g (83%) の59を黄色の油状物として得た。NMR<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30 (5H, m), 5.73 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.13 (2H, dd, J = 3.0, 6.4 Hz), 2.72 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.45 (2H, m)。

## 【0147】

(工程B)

## 【0148】

## 【化61】



テトラヒドロフランおよびジイソプロピルアミンの3:1混合物 (50 ml) 中の59 (10.8 g, 33.7 mmol) の室温溶液にトリメチルシリルアセレン (5.9 ml, 42.1 mmol) を加えた。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I) (1.42 g, 2.0 mmol) およびヨウ化銅(I) (1.1 g, 5.7 mmol) を加えた。反応系の色が赤色~褐色~黒色と進んだ。1時間後、TLC (5%酢酸エチル/ヘキサン) は出発物質の消費を示した。反応系を酢酸エチルで希釈し、分液ロートに移し、水、3/1飽和塩化アンモニウム/ (濃) アンモニアおよびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、十分な量のシリカゲル上で自由に流れる粉末が得られるように濃縮した。この粉末をシリカおよび10%酢酸エチル/ヘキサンを予め詰めたクロマトグラフィーのカラムに充填した。同じ溶媒で溶出し、6.1 g (67%) の60を黄色の固体として得た。NMR<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.35 (5H, m), 6.14 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.08 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.33 (2H,

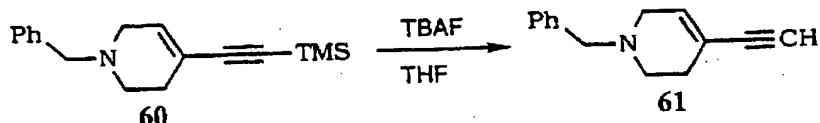
m), 0.23 (9 H, s).

[0 1 4 9]

(工程 C)

[0 1 5 0]

【化 6 2】



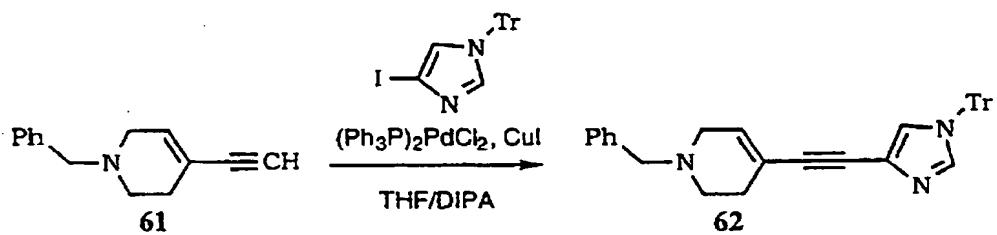
テトラヒドロフラン（100 ml）中の60（6.1 g、22.5 mmol）の室温溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライド（27 ml、27.0 mmol、テトラヒドロフラン中1M）を加えた。約2時間後、TLC（20%酢酸エチル／ヘキサン）は出発物質の消費を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液ロートに移し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、十分な量のシリカゲル上で自由に流れる粉末が得られるように濃縮した。この粉末をシリカおよび10%酢酸エチル／ヘキサンを予め詰めたクロマトグラフィーのカラムに充填した。同じ溶媒で溶出し、3.4 g（76%）の61を黄色の固体として得た。NMR<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.36 (5 H, m), 6.17 (1 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.11 (2 H, m), 2.91 (1 H, s), 2.64 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 2.35 (2 H, m)。

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 5 & 1 \end{bmatrix}$$

(工程 D)

[0 1 5 2]

【化 6 3】



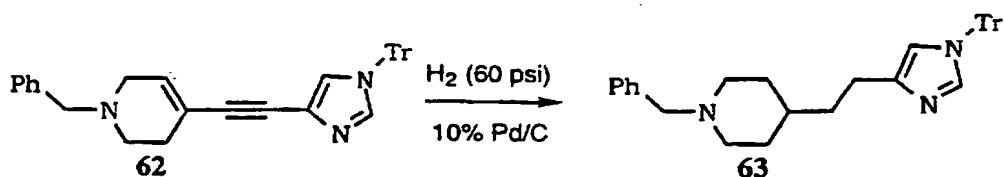
6.1 (3.42 g, 17.3 mmol) および 1-トリフェニルメチル-4-ヨードイミダゾール (6.3 g, 14.4 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) およびジイソプロピルアミン (40 ml) に溶解した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.22 g, 1.7 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.4 g, 1.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌させた。TLC (5%メタノール/塩化メチレン) は出発物質の消費を示した。反応系を塩化メチレンで希釈し、分液ロートに移し、水、3/1 飽和塩化アンモニウム/ (濃) アンモニアおよびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、7.02 g (98%) の 6.2 を淡黄色の固体として得た。NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.44 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.40 (14H, m), 7.18 (6H, m), 7.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.12 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.12 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.39 (2H, m), MS (FAB) : 505 (M<sup>+</sup>)。

[0 1 5 3]

(工程 E)

(0 1 5 4)

【化 6 4】



62 (7.0 g, 14.1 mmol) をテトラヒドロフラン (250 ml) 、

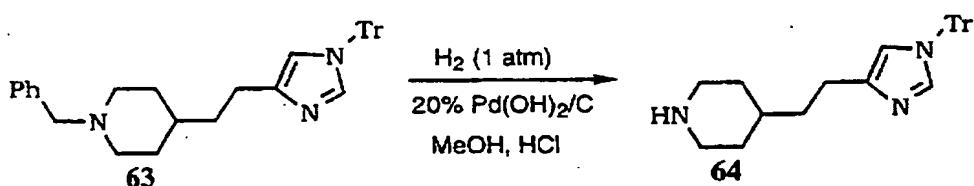
メタノール（200ml）および塩化メチレン（100ml）の混合物に溶解し、窒素でバージした。10%パラジウム炭素（1.0g）を加え、得られた懸濁液をParr装置で60psiで一晩水素化した。TLC（5%メタノール／塩化メチレン）はかなりの量の出発物質が残っていることを示した。この混合物をセライトを通して濾過し、新しい10%パラジウム炭素を加え、混合物を再びParr装置で60psiで2日間水素化した。TLC（5%メタノール／塩化メチレン）はかなりの量の出発物質が残っていることを示した。20%炭素保持水酸化パラジウム（1.0g）および酢酸（60ml）を加え、混合物を再びParr装置で60psiで一晩水素化した。この混合物を濾過紙、そして濃縮した。TLC（5%アンモニア（濃）／10%メタノール／塩化メチレン）は多数の新しいスポットを示した。残渣を酢酸（75ml）に再溶解し、20%炭素保持水酸化パラジウム（1.0g）を加え、この混合物を50psiで2日間水素化した。反応系をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをメタノールでよく洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をトルエン（×3）で共沸させて残留する酢酸を除去した。残渣を1N NaOHおよび塩化メチレンに溶解し、分液ロートに移し、そして塩化メチレンで抽出した。抽出液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して6.8gの琥珀色の油状物を得た。4%アンモニア（濃）／10%メタノール／86%塩化メチレンで溶出するシリカのクロマトグラフィーにより0.7g（10%）の63を得た。NMR<sup>1</sup>H（400MHz, CD<sub>3</sub>C<sub>13</sub>）：7.29（15H, m）, 7.13（6H, m）, 6.49（1H, s）3.58（2H, m）, 2.94（2H, m）, 2.54（2H, t, J=8.0Hz）, 1.98（2H）, 1.66（2H, m）, 1.54（3H, m）, 1.29（2H）。

【0155】

(工程F)

【0156】

【化65】



6.3 (0.019 g, 0.054 mmol) をメタノール (1 ml) に溶解し、1 M HCl (2 滴) を加えた。得られた溶液を窒素でバージした。10% パラジウム炭素 (0.005 g) を加え、この混合物を水素ガスのバルーン下で一晩攪拌した。この混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをメタノールでよく洗浄し、そして濃縮し、0.0128 g の透明な油状物を得た。<sup>1</sup>H NMR 分析は反応が起こらなかったことを示した。この油状物をメタノール (1 ml) に再溶解し、HCl (1 滴) を加えた。得られた溶液を窒素でバージした。20% 炭素保持水酸化パラジウム (0.01 g) を加え、そしてこの混合物を水素ガスのバルーン下で一晩攪拌した。この混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをメタノールでよく洗浄し、そして濃縮し、0.0085 g の 6.4 を透明な油状物として得た。NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.87 (1H, s), 7.41 (1H, s), 3.45 (2H, m), 3.04 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.75 (3H, m), 1.53 (3H, m)。

[0 1 5 7]

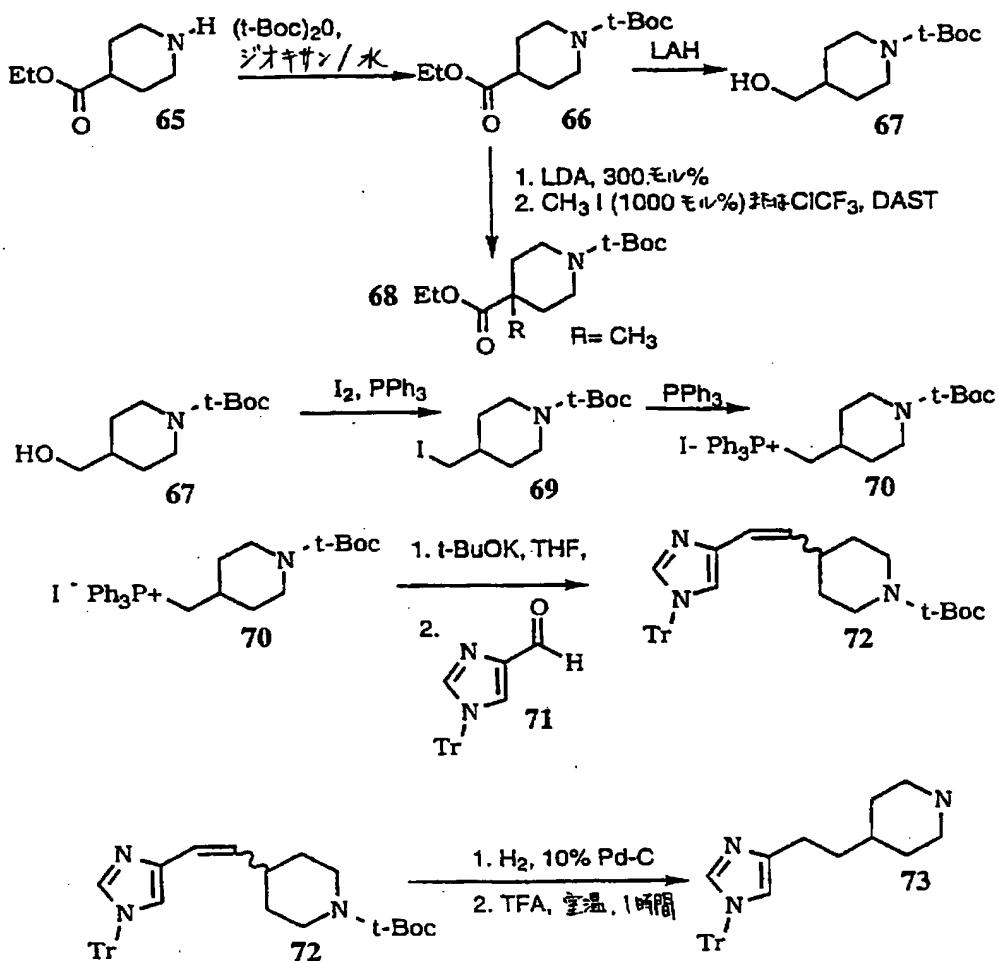
化合物(64)を次いで使用して、例えば、上記実施例の手順に従うことにより、式Iの化合物を生成した。

[0 1 5 8]

(実施例9)

[0 1 5 9]

[化 6 6]



市販のイソニペコチン酸エチルをジ-tert-ブチルジカルボネートで保護し、このエチルエステルを水素化アルミニウムリチウムで還元し、中間体のアルコールを、A. VillalobosによりJournal of Medicinal Chemistry 1994, 37, 2721-2734の中で記載された手順に従ってヨウ素を用いて所望のヨウ化物69に変換した。

## 【0160】

500mLの丸底フラスコにヨウ化物69 (10.0g, 30.75mmol)、トリフェニルホスフィン (16.9g, 64.6mmol) および150mLのアセトニトリルを充填した。

## 【0161】

この溶液を16時間加熱還流し、室温まで冷却し、次いで真空で濃縮して黄色

の油状物とした。粗生成物をさらに、4:1ヘキサン:酢酸エチル~100%酢酸エチルの勾配および95:5塩化メチレン:メタノールを用いた最後の溶出を使用するシリカのクロマトグラフィーにより精製し、ホスホニウム塩70(7.13g)を40%の収率で得た。

#### 【0162】

500mLの丸底フラスコにホスホニウム塩70(7.13g, 12.14mmol)、n-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(4.5g, 13.14mmol)および250mLの乾燥テトラヒドロフランを充填し、反応混合物を4℃に冷却した。カリウムt-ブトキシド(ジオキサン中の1Mの14ml, 14mmol)を滴下し、そしてこの溶液を室温までゆっくりと昇温させ、アルデヒドの消費をTLCによりモニタリングした。追加のカリウムt-ブトキシド(2.4ml, 2.4mmol)を4時間で加え、反応系を室温で攪拌した。合計16時間後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して油状物を得た。ヘキサン:酢酸エチルでシリカゲルカラムにより溶出し、純粋なアルケン72(3.2g)を51%の収率でE/Z異性体の混合物として得た。

#### 【0163】

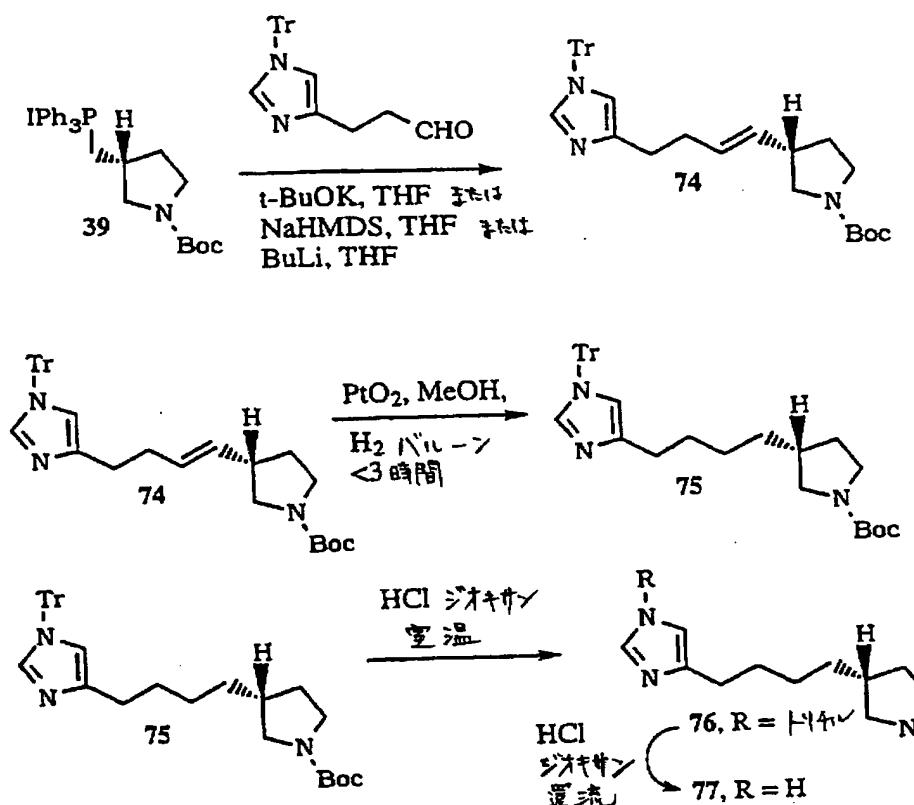
500mLの丸底フラスコにアルケン72(3.2g)、PtO<sub>2</sub>(0.75g)および150mLのメタノールを充填し、水素の袋を付けた三方コックを取り付けた。不均一反応系を水素下で2時間攪拌した。触媒を濾過し、そして濾液を濃縮して油状物(3.2g)を得た。粗中間体を180mLのジオキサンに再溶解し、ジオキサン中の1M TFA(20mL, 20mmol)で24時間室温にて処理した。反応混合物のpHを水酸化ナトリウム(1M)を用いて8より大きく調整し、酢酸エチルを加え、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して半固体を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール溶出液)により精製し、純粋な73(1.8g, 69%収率)を得た。

#### 【0164】

(実施例10)

#### 【0165】

【化67】



ホスホニウム塩39 (3.5 g、6.11 mmol)を含有するフラスコに窒素雰囲気下で乾燥THF (30 mL)を加えた。この混合物を0℃まで冷却し、t-BuOK (1.0 M 溶液、8 g、8 mmol)をシリジンを通して滴下した。得られた黄色の混合物を20分間攪拌し、次いで8 mLのTHF中で3-カルボキシアルデヒド (carbon aldehyde) (2.4 g、6.55 mmol)をシリジンを通して加えた。この反応混合物を25℃で24時間攪拌し、次いでNH<sub>4</sub>Cl溶液を加えることによってクエンチした。水性部分をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過しそして濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー (40%酢酸エチル-ヘキサン～60%EtOAc) により2.6 gの74 (71%) の物質を得た。MS (エレクトロスプレー、M+H) = 534。

【0166】

MeOHに溶解した化合物74(2.3g、4.3mmol)にPtO<sub>2</sub>(0.4g)を加えた。水素のバルーンを反応混合物に配置し、攪拌を25℃で2~3時間続けた。次いで、この反応混合物をSiO<sub>2</sub>のクロマトグラフ(100%ヘキサンから75%酢酸エチル-ヘキサンに増加)、触媒を除去し、そして純粋な生成物75を2.24g(97%)得た。MS(エレクトロスプレー、M+H)=536。

#### 【0167】

化合物75(2.0g、3.7mmol)のジオキサン溶液に4M HCl-ジオキサン溶液(10mL)を25℃で加えた。この混合物を約6時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、そして5%NaOHを加えてpHを7とした。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、1.14g(100%)の化合物76を得た。MS(エレクトロスプレー、M+H)=436。

#### 【0168】

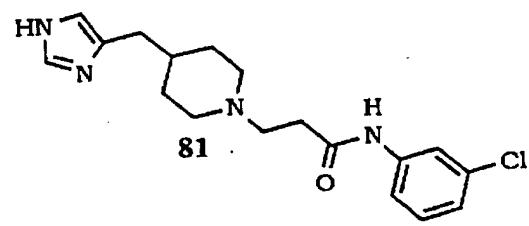
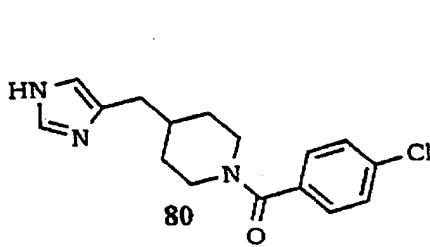
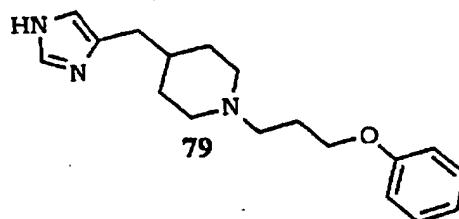
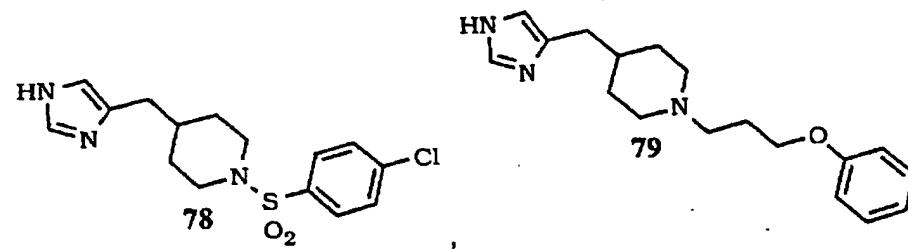
76(200mg、0.46mmol)を再度、4M HCl-ジオキサン(5mL)で80℃にて4時間処理し、140mgの化合物77を得た。MS(CI、M+H)=194。

#### 【0169】

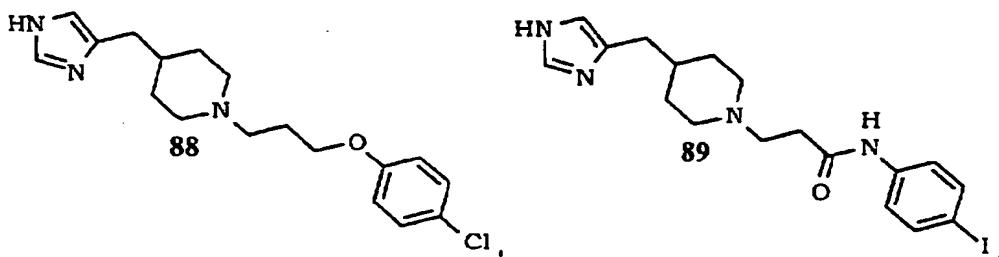
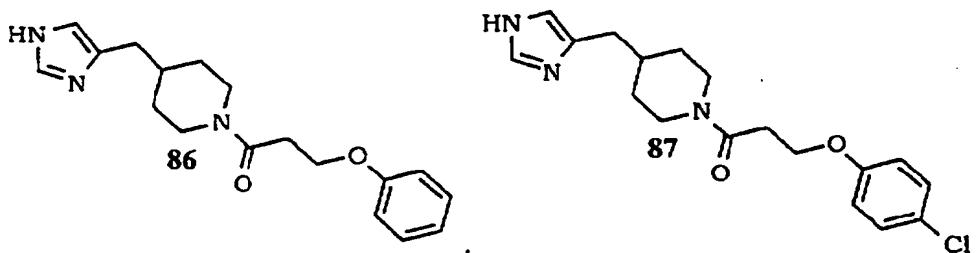
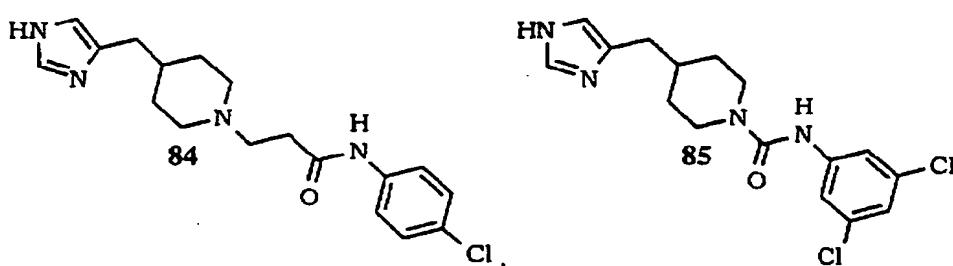
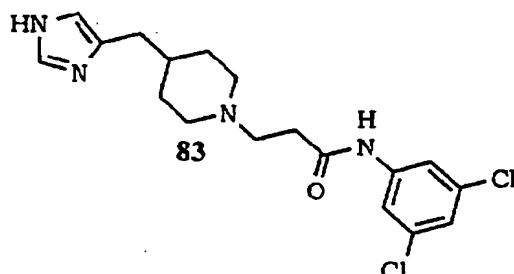
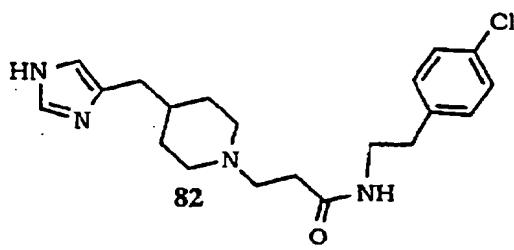
下記化合物を上記と同様な手順に従って調製した。

#### 【0170】

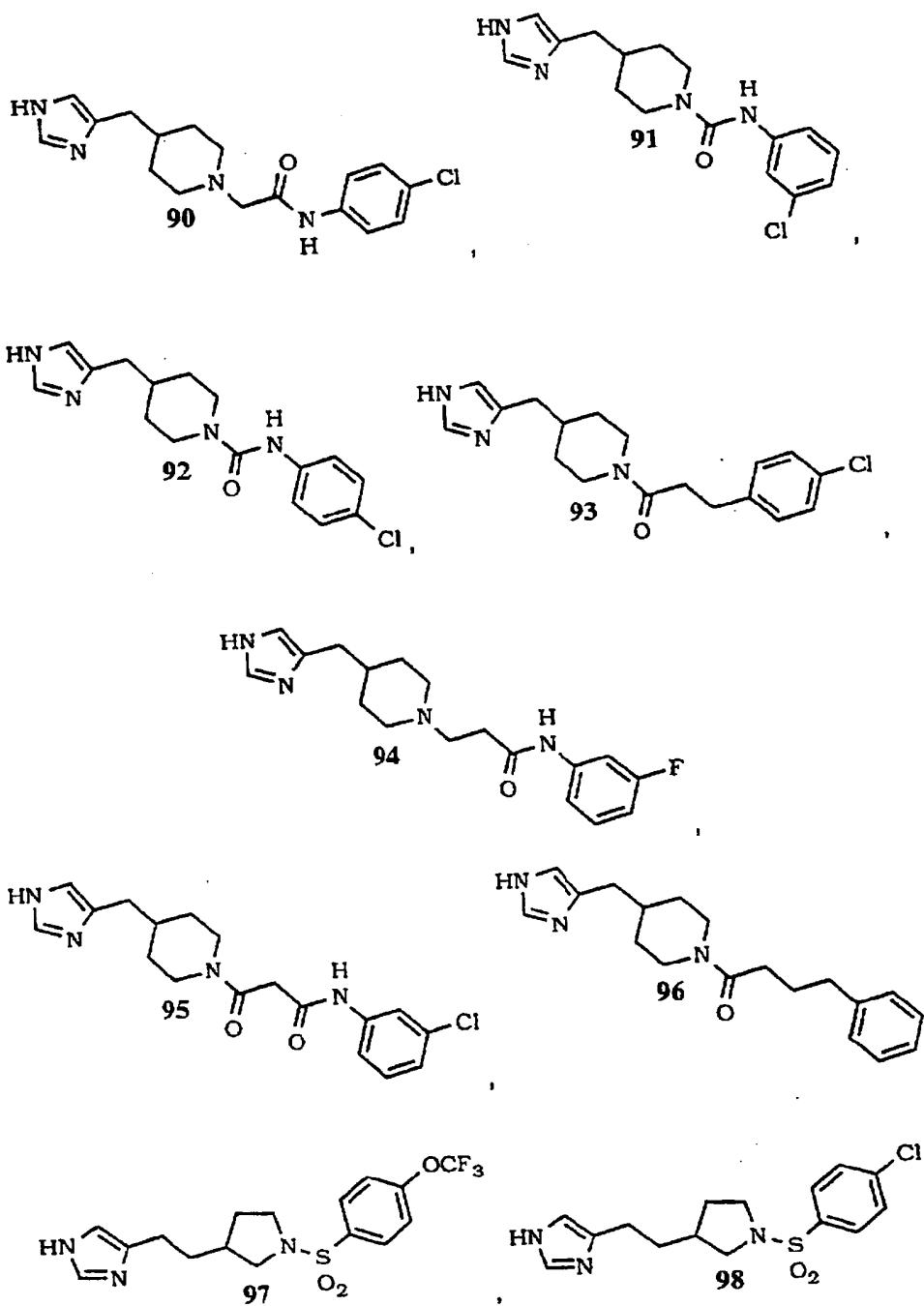
#### 【化68】



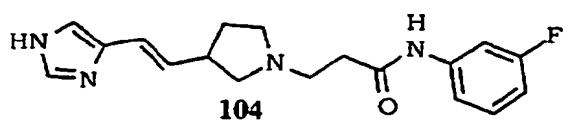
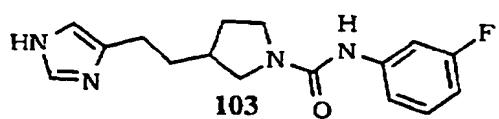
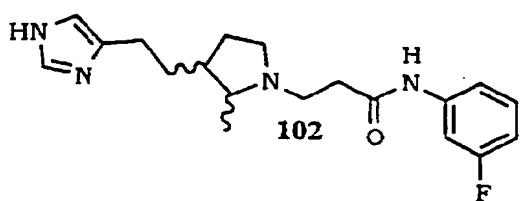
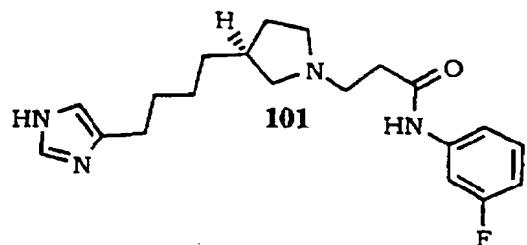
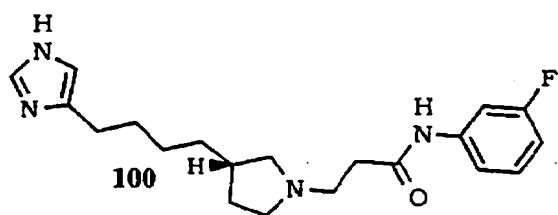
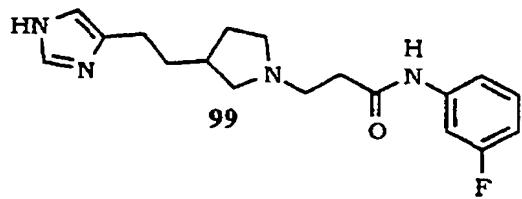
化68つ続き



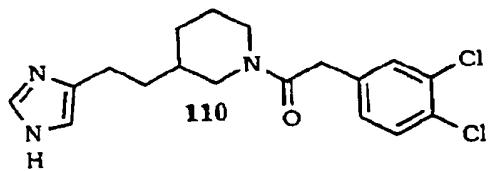
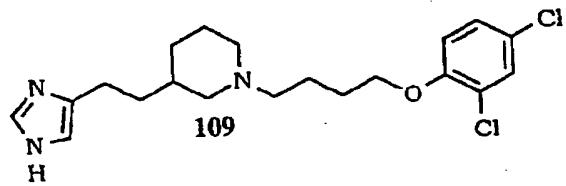
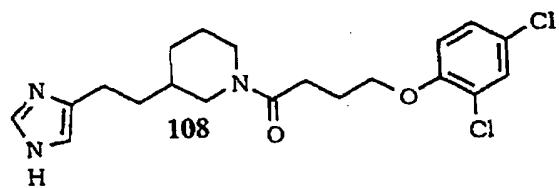
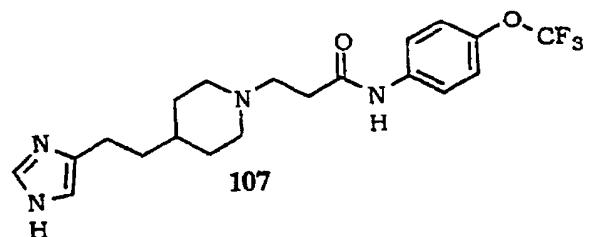
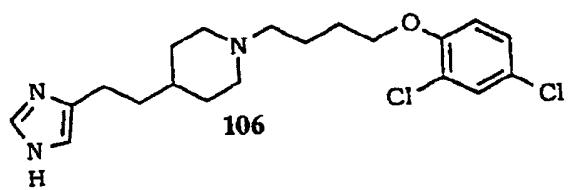
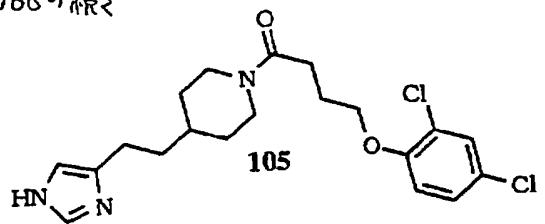
化68の続々



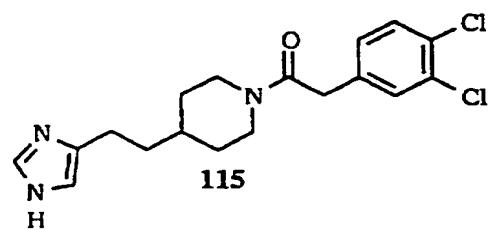
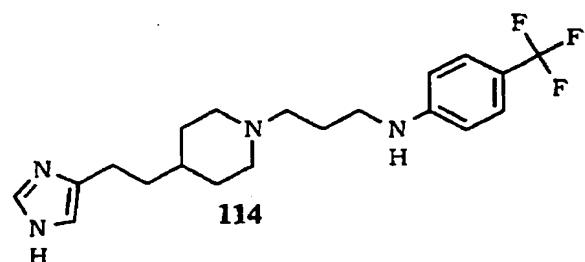
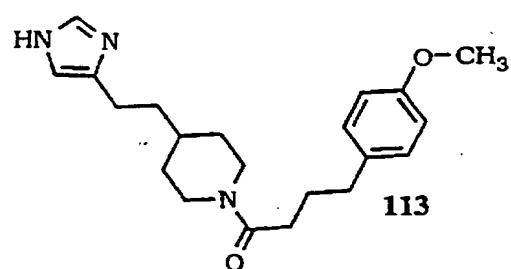
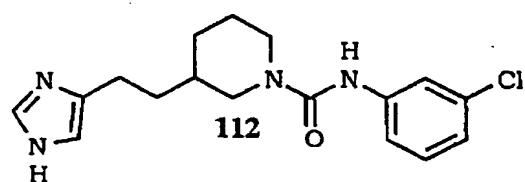
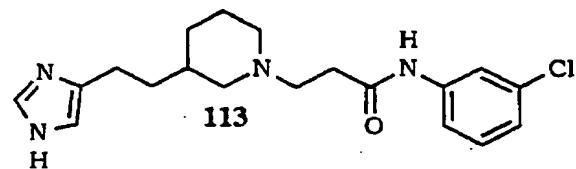
化68の続き



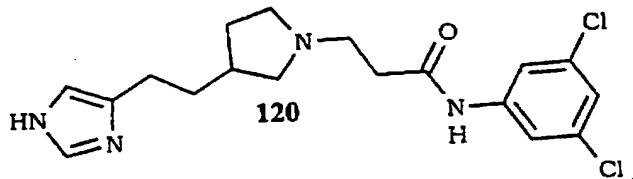
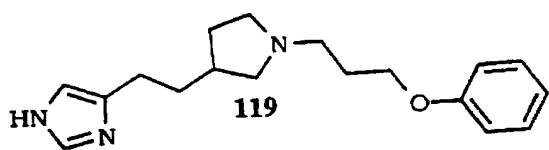
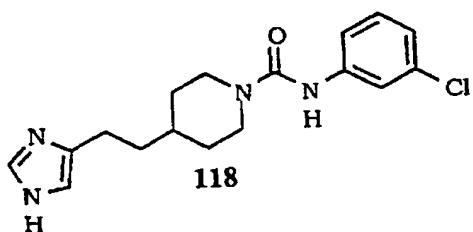
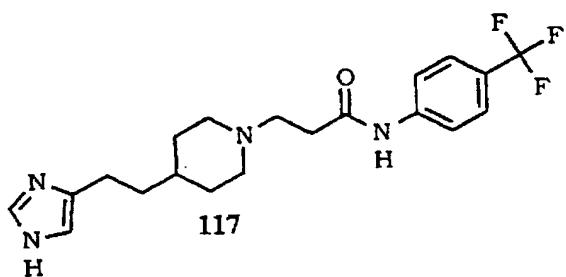
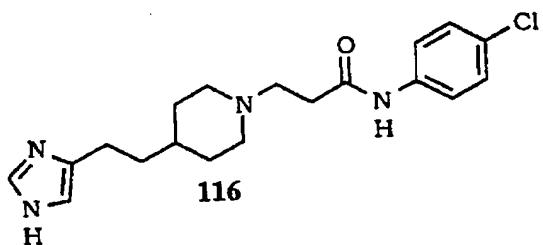
化68の続々



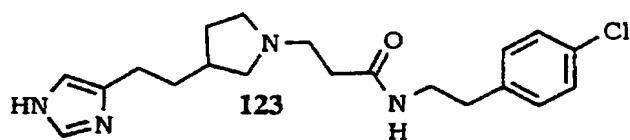
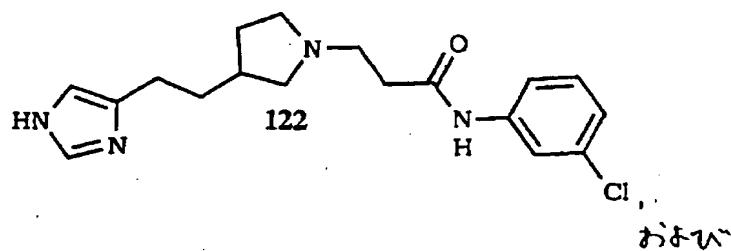
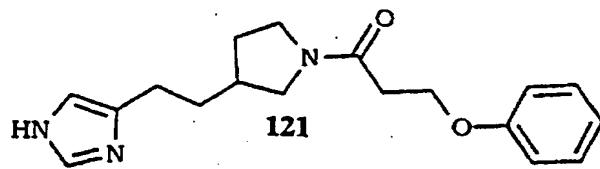
化68の続き



10681 続き



化68の続々



(質量分析データ)

【0171】

【表1】

化合物番号	質量分析	化合物番号	質量分析
78	(CI) 340 (M+1)	79	(FAB) 300 (M+1)
80	(CI) 304 (M+1)	81	(EI) 346 (M+)
82	(EI) 374 (M+)	83	(EI) 380 (M+)
84	(CI) 347 (M+1)	85	(CI) 353 (M+1)
86	(EI) 313 (M+)	87	(EI) 347 (M+)
88	(EI) 333 (M+)	89	(CI) 439 (M+1)
90	(FAB) 333 (M+1)	91	(FAB) 319 (M+1)
92	(FAB) 319 (M+1)	93	(FAB) 332 (M+1)
94	(FAB) 331 (M+1)	95	(FAB) 361 (M+1)
96	(FAB) 312 (M+1)	97	(CI) 390 (M+1)
98	(CI) 340 (M+1)	99	(CI) 331 (M+1)
100	(CI) 359 (M+1)	101	エレクトロスフーレー 359 (M+1)
102	エレクトロスフーレー 345 (M+1)	103	FAB 303 (M+1)
104	(CI) 329 (M+1)	105	高 分解能 計算値 410.1402 実測値 410.1410
106	高 分解能 計算値 396.1609 実測値 396.1618	-----	-----

本発明の化合物はヒスタミン H<sub>3</sub> レセプターのアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかである。本発明の化合物の H<sub>3</sub> レセプターに対する結合親和性は以下に記載された手順により示され得る：

(H<sub>3</sub> レセプター結合アッセイ)

本実験の H<sub>3</sub> レセプター源は、モルモットの脳であった。使用した動物の体重は、400～600 g であった。この組織を、50 mM トリス溶液 (pH 7.5) 中のポリトロン (Polytron) を用いてホモジナイズした。ホモジナイゼーション緩衝液中の組織の最終濃度は、10% w/v であった。ホモジネ

ートを、塊状の組織およびデブリを除去するために、10分間、 $1000 \times g$ で遠心分離した。次いで、得られた上清を、膜を堆積させるために、20分間、 $50,000 \times g$ で遠心分離し、これを次にホモジナイゼーション緩衝液で3回洗浄（各々、 $50,000 \times g$ で20分間）した。この膜を凍結し、そして必要になるまで $-70^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。

#### 【0172】

試験するべき全ての化合物をDMSOに溶解し、次いで、最終濃度が0.1%DMSOで $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ となるように、結合緩衝液（5.0 mM トリス、pH 7.5）中に希釈した。次いで、膜を反応チューブに添加した（ $400 \mu\text{g}$ のタンパク質）。 $3 \text{nM} [{}^3\text{H}] \text{R}-\alpha-\text{メチルヒスタミン}$  ( $8.8 \text{Ci}/\text{mmol}$ ) または  $[{}^3\text{H}] -\text{N}-\text{メチルヒスタミン}$  ( $80 \text{Ci}/\text{mmol}$ ) の添加により、反応を開始し、そして $30^{\circ}\text{C}$ で30分間インキュベートした。結合したリガンドを、ろ過により非結合リガンドから分離し、そしてこの膜に結合した放射性リガンドの量を液体シンチレーション分光測定法により定量した。全てのインキュベーションを、2連で行い、そしてこの標準誤差は、すべての場合で10%未満であった。放射性リガンドのレセプターとの特異的な結合の70%より大きく阻害する化合物を、段階的に希釈し、 $K_i$  (nM) を決定した。

#### 【0173】

化合物45、78、79、81～97および113～118は $0.1 \sim 220 \text{nM}$ の範囲の $K_i$ を有した。化合物45、79、81、82、83、84、86、87、88、89、91、94、96および116は $0.1 \sim 20 \text{nM}$ の範囲で $K_i$ 値を有した。

#### 【0174】

本発明により記載された化合物、不活性な薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のどちらかであり得る。固体調製物は、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤、および坐薬を包含する。粉末および錠剤は、約5～約70パーセントの活性成分を含み得る。適切な固体キャリアは、当該分野で公知である（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース）。錠剤、粉末、カシェ剤およびカプセルは、経口投与に適した固体の投

薬形態として使用され得る。

【0175】

坐薬の調製では、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物のような低溶融性ワックスを最初に溶融し、そして活性成分をこの中に搅拌することによって均一に分散させる。次いで、溶融した均質な混合物を適切なサイズの型に流し込み、そして冷却させ、そしてこれにより固化させる。

【0176】

液体形態の調製物は、溶液、懸濁液、および乳剤を包含する。例として、非経口注射のための水または水-プロピレングリコール溶液が挙げられ得る。

【0177】

液体形態の調製物はまた、鼻腔内投与のための溶液を含み得る。

【0178】

吸入に適したエーロゾル調製物は、溶液および粉末形態の固体を含み得、そしてこれは、不活性圧縮ガスのような薬学的に受容可能なキャリアと併用し得る。

【0179】

使用直前に、経口または非経口投与のいずれかのための液体形態の調製物に変換することが意図される固形調製物も含まれる。このような液体形態は、溶液、懸濁液および乳剤を含む。

【0180】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達され得る。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳剤の形態を取り得、そして本発明の目的のため当該分野で通常あるようなマトリクスまたはリザーバ型の経皮パッチとして含まれ得る。

【0181】

好ましくは、化合物は、経口投与される。

【0182】

好ましくは、薬学的調製物は、単位投薬量の形態である。そのような形態において、この調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成するための有効量）の活性成分を含有する単位用量中に細分化される。

**【0183】**

単位用量の調製物の活性成分の量は、約0.1mg～1000mg、より好ましくは約1mg～500mg、特定の適用に従って変化し得、または調節され得る。

**【0184】**

使用される実際の投薬量は、患者の必要性および治療される症状の重篤度に依存して変化し得る。特定の症状に対する適切な投薬量の決定は、当該分野の技術範囲である。一般的に、処置は、最適な用量の化合物より少ない投薬量で開始される。その後、投薬量をこの条件下における最適な効果に到達するまで少量ずつ増加する。便宜上、一日の全投薬量を、所望であれば、一日の間に分けて投与し得る。

**【0185】**

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩の投与量ならびに投与頻度は、例えば、患者の年齢、状態、および体格ならびに治療される症状の重篤度のような因子を考慮する担当医の判断に従って調節される。典型的な推奨投薬量レジメは、症状の緩和を達成するため1回～4回に分割した用量中において、1mg～2000mg／日、好ましくは10～1000mg／日の経口投与である。この化合物は、この投薬量範囲内で投与される場合、非毒性である。

**【0186】**

以下は、本発明の化合物を含む薬学的投薬量形態の例である。本明細書中で使用される用語「活性化合物」は、式Iの化合物またはこれらの塩の1つを示すのに使用される。本発明の薬学的組成物の局面における範囲は、提供される実施例によって限定されるべきでない。

**【0187】**

(薬学的な投薬量形態の例)

(実施例A)

(錠剤)

**【0188】**

【表2】

番号	成分	mg／錠剤	mg／錠剤
1.	活性化合物	100	500
2.	ラクトースU.S.P	122	113
3.	精製水中における、10%ペーストとして、コーンスターク、食物グレード	30	40
4.	コーンスターク、食物グレード	45	40
5.	ステアリン酸マグネシウム	3	7
	合計	300	700

## (製造方法)

項目番号1および2を適切なミキサーで10~15分間混合する。項目番号3とこの混合物を粒状化する。必要があれば、粗いふるい(例えば、1/4インチ、0.63cm)を通して、湿った顆粒をすりつぶす。湿った顆粒を乾燥させる。必要があれば乾燥した顆粒をふるいにかけ、そして項目番号4と混合し、そして10~15分間混合する。項目番号5を添加し、そして1~3分間混合する。混合物を適当なサイズに圧縮し、適切なタブレットマシーンで測量する。

## 【0189】

(実施例B)

(カプセル)

## 【0190】

【表3】

番号	成分	mg/カプ	mg/カプ
		セル	セル
1.	活性化合物	100	500
2.	ラクトースU.S.P	106	123
3.	コーンスターチ、食物グレード	40	70
4.	ステアリン酸マグネシウムN.F	4	7
	合計	250	700

## (製造方法)

適切なブレンダーにおいて、項目番号1、2、および3を10~15分間混合する。項目番号4を添加し、そして1~3分間混合する。この混合物を適切なカプセル化マシーンで適切な2片の硬いゼラチンカプセル中に充填する。

## 【0191】

本発明は上記の特定の実施態様に関連して記載されるが、これらの多くの代替、改変および変更は当業者に明らかである。そのような全ての代替、改変および変更は、本発明の精神および範囲内に入ると意図される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No.  
PCT/US 98/23224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D401/06 C07D403/06 A61K31/445 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 06037 A (VRIJE UNIVERSITEIT ) 2 March 1995 see claims	1-11
X	WO 93 12107 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 cited in the application see page 45, line 16 - page 49, line 23: claims	1-11
X	WO 93 12108 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 see claims	1-11
P,X	WO 98 06394 A (SCHERING CORP) 19 February 1998 cited in the application see the whole document	11-14, 16-18,20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which is considered to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*B\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 1999

Date of mailing of the International search report

12/02/1999

Authorized officer

Henry, J

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/US 98/23224</b>
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 11-14, 18 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <b>Remark:</b> Although claims 11-14, 18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</li> <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>		
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</li> <li>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</li> </ol>		
<b>Remark on Protest</b>		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

(82)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			Internal Application No PCT/US 98/23224
Information on patent family members		Patent family member(s)	Publication date
Patent document cited in search report	Publication date		
WO 9506037 A	02-03-1995	AU 7823894 A NL 9302045 A	21-03-1995 16-03-1995
WO 9312107 A	24-06-1993	AT 140223 T AU 665604 B AU 3275893 A CA 2126086 A DE 69212164 D DE 69212164 T DK 619818 T EP 0619818 A ES 2089782 T GR 3021195 T HK 31097 A JP 7121938 B JP 6511252 T MX 9207392 A NZ 246434 A ZA 9209785 A	15-07-1996 11-01-1996 19-07-1993 24-06-1993 14-08-1996 05-12-1996 25-11-1996 19-10-1994 01-10-1996 31-12-1996 21-03-1997 25-12-1995 15-12-1994 01-06-1993 27-02-1996 21-06-1993
WO 9312108 A	24-06-1993	AT 141269 T AU 671092 B AU 3277393 A CA 2129679 A DE 69212844 D DE 69212844 T DK 618913 T EP 0618913 A ES 2090956 T GR 3021464 T HK 31397 A JP 7121939 B JP 6511009 T MX 9207393 A NZ 246441 A SG 44510 A US 5463074 A ZA 9209788 A	15-08-1996 15-08-1996 19-07-1993 24-06-1993 19-09-1996 09-01-1997 14-10-1996 12-10-1994 16-10-1996 31-01-1997 21-03-1997 25-12-1995 08-12-1994 30-06-1994 27-02-1996 19-12-1997 31-10-1995 22-06-1993
WO 9806394 A	19-02-1998	AU 3973397 A	06-03-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 61 P 9/00		A 61 P 9/00	
9/02		9/02	
25/00		25/00	
25/06		25/06	
25/18		25/18	
25/20		25/20	
25/28		25/28	
27/06		27/06	
37/08		37/08	
C 07 D 403/06		C 07 D 403/06	
(81)指定国	E P (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU)		
(71)出願人	2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.		
(72)発明者	ウォーリン, ロナルド エル. アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベッドminster, ヘザーウッド レーン 42		
(72)発明者	ソロモン, ダニエル エム. アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エディソン, マーシャル ドライブ 9		
(72)発明者	アスラニアン, ロバート ジー. アメリカ合衆国 ニュージャージー 07866, ロッカウェイ, フィリップ ドライブ 144		
(72)発明者	ビュインスキー, ジョン ジェイ. アメリカ合衆国 ニュージャージー 08833, レバノン, サドル リッジ ドライブ 6		

(72)発明者 ローゼンブルム, スチュアート ビー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー  
07052, ウエスト オレンジ, スティ

ーブン テラス 16

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC25 DD03 DD10  
EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC50  
GA07 MA01 MA02 MA04 NA14  
ZA03 ZA05 ZA08 ZA16 ZA18  
ZA33 ZA36 ZA43 ZA66 ZA70  
ZB11 ZB13 ZC45

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)